АКАДЕМИЯ НАУК СССР

В. ФЕЛЬДБЕРГ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ МОЗГА





АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ
«ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ»



A Pharmacological Approach to the Brain from its Inner and Outer Surface

EVARTS GRAHAM MEMORIAL LECTURES, 1961

by

W. FELDBERG

C.B.E., M.A. (Cantab.), M.D. (Berlin), F.R.S.

Emeritus Professor of Physiology,
Head of the Division of Physiology
and Pharmacology,
National Institute for Medical Research, London

EDWARD ARNOLD (PUBLISHERS) LTD., 1963

В. ФЕЛЬДБЕРГ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ МОЗГА С ЕГО ВНУТРЕННЕЙ И ВНЕШНЕЙ ПОВЕРХНОСТИ

Перевод с английского
Б. П. Нарумова

под редакцией
В. К. Болондинского и *И. И. Лещинюка*

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
Ленинград · 1971

ПРЕДИСЛОВИЕ

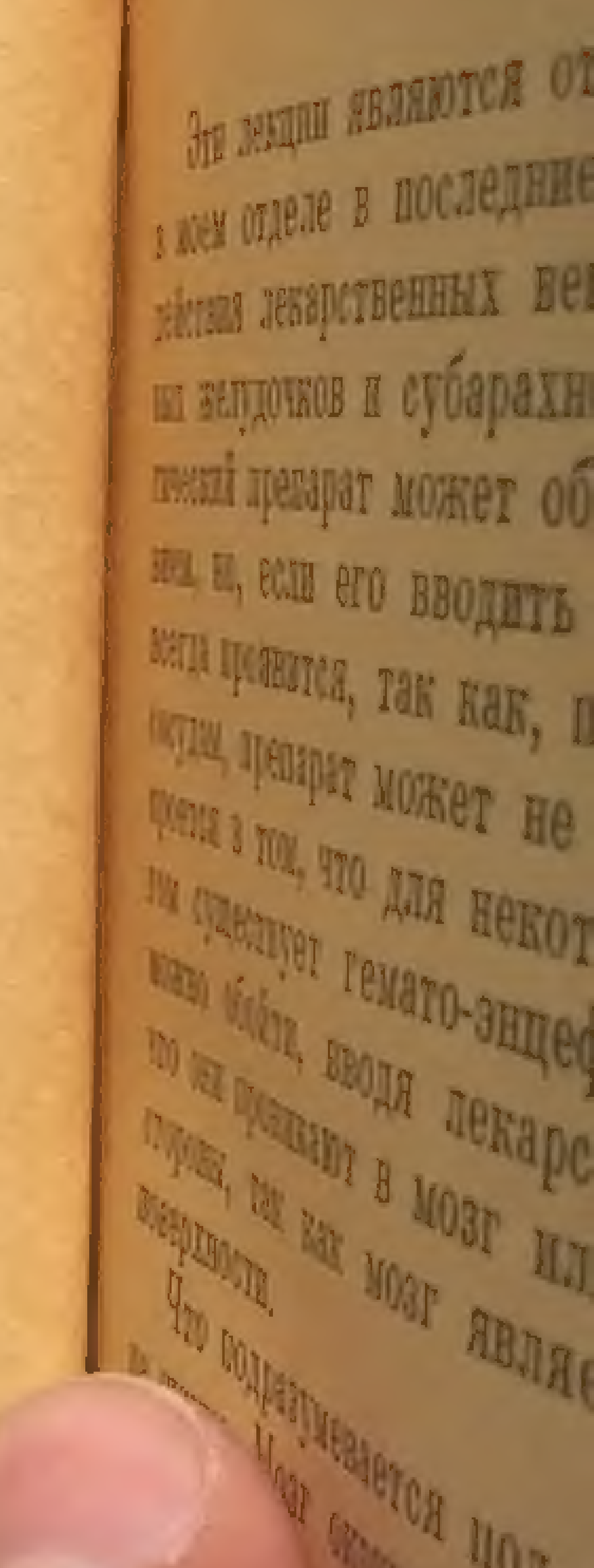
Монография профессора В. Фельдберга подводит итог работам автора и его сотрудников по действию фармакологических агентов на головной мозг, выполненных в основном с применением оригинальных методов введения веществ в желудочки мозга в условиях хронического эксперимента.

Автор этой книги, выдающийся английский фармаколог, ученик и наследник сэра Генри Дэйля, один из главных участников работ последнего по медиаторной роли ацетилхолина. Переход В. Фельдберга к фармакологии центральной нервной системы был естественным завершающим этапом его долгой и плодотворной научно-исследовательской деятельности по фармакологии и физиологии.

Большая эрудиция автора, методическая оригинальность и умение кратко и ясно изложить большой материал нашли полное отражение в этой небольшой, но богатой по содержанию книге.

Перевод книги В. Фельдберга на русский язык дает возможность широкому кругу наших фармакологов и физиологов подробно ознакомиться как с интересными методиками автора, так и с полученными им ценными результатами.

Академик АМН СССР
профессор *С. В. Аничков*



5-3-1
516-70(I)

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Эти лекции являются отчетом об исследованиях, проведенных в моем отделе в последние годы и направленных на изучение действия лекарственных веществ, достигающих мозга из мозговых желудочков и субарахноидального пространства. Фармакологический препарат может обладать сильным центральным действием, но, если его вводить подкожно или внутривенно, оно не всегда проявится, так как, проходя через мозг по кровеносным сосудам, препарат может не достичь нервных центров. Причина кроется в том, что для некоторых веществ между кровью и мозгом существует гемато-энцефалический барьер. Однако барьер можно обойти, вводя лекарственные вещества таким образом, что они проникают в мозг или с внешней или с внутренней его стороны, так как мозг является полым органом и имеет две поверхности.

Что подразумевается под внешней поверхностью, разъяснять не нужно. Мозг окружен субарахноидальным пространством, заполненным спинномозговой жидкостью; в прошлом проводились многочисленные исследования с применением топической аппликации лекарственных веществ на его поверхности, т. е. на различные участки мозговой коры и мозгового ствола.

Но мозг имеет и внутреннюю поверхность. На раннем этапе развития мозг представляет собой полую трубку и его конечная форма образуется благодаря многочисленным процессам эвагинации и неравномерного утолщения стенок. Но первоначальный план сохраняется. То, что являлось первоначально полостью сравнительно простой трубки, превратилось в сложную систему сообщающихся полостей мозговых желудочков. Система желудочков у всех животных устроена в основном одинаково и состоит из четырех сообщающихся желудочков. На рис. 1 показана внутренняя поверхность мозга, это рисунок гипсового слепка вентрикулярной системы мозга человека. Мозг имеет два латеральных желудочка, по одному в каждом полушарии (на слепке виден только один). Через отверстие Монро латеральные желудочки

сообщаются с третьим желудочком, а третий желудочек через сильвиев водопровод — с четвертым.

Это позволяет нам рассматривать мозг как полый орган, а мозговые желудочки — как внутреннее пространство, заполненное спинномозговой жидкостью. Однако в стенке этого полого органа имеются отверстия, посредством которых внутреннее пространство сообщается с субарахноидальным пространством мозга.

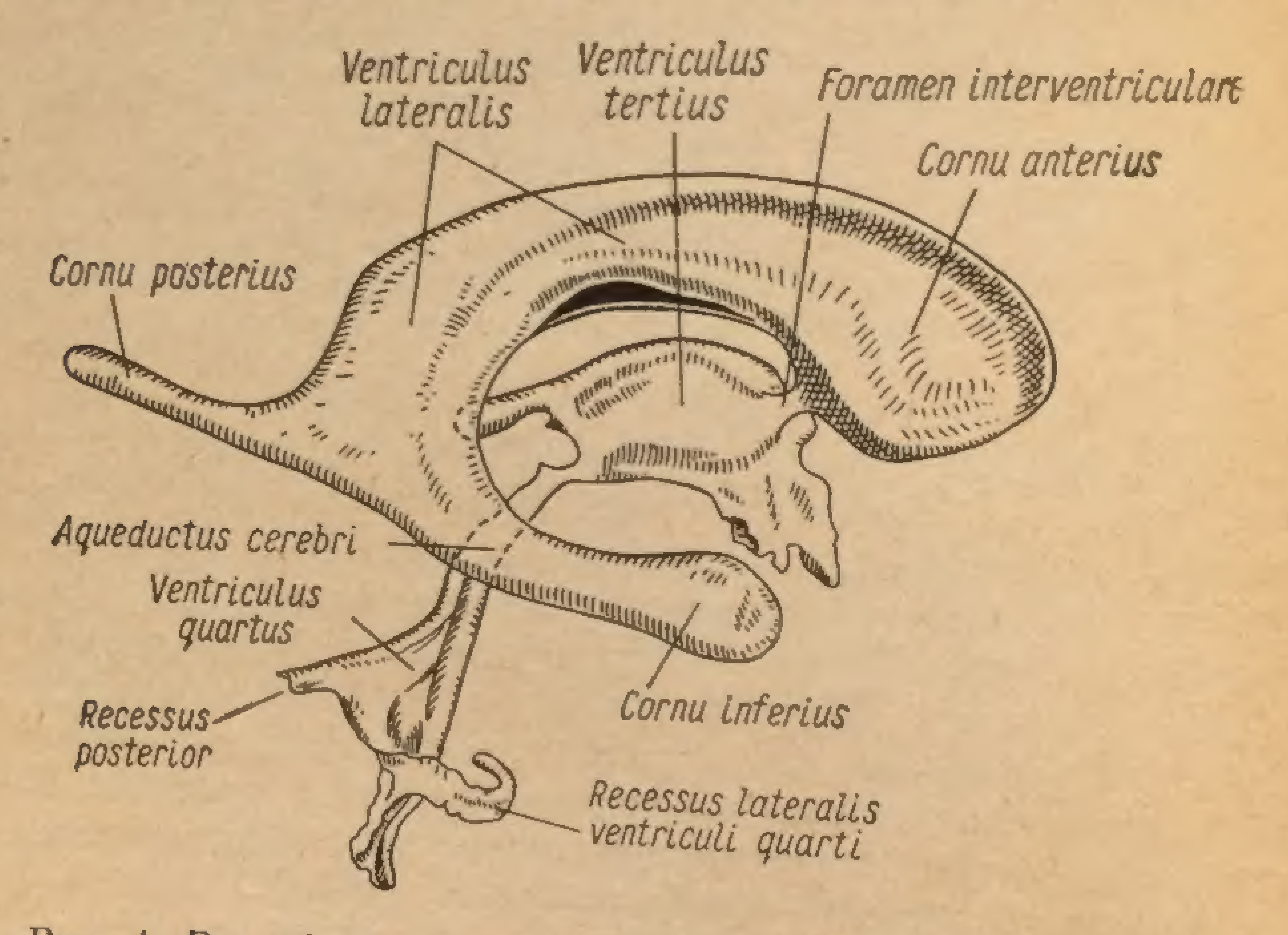


Рис. 1. Вид сбоку на гипсовый слепок желудочков мозга человека (по Retzius, 1900).

Все отверстия находятся в стенках четвертого желудочка: два отверстия Лушка — на его стенках в латеральных углублениях, а третье — отверстие Мажанди — в его каудальном конце. Это отверстие есть у человека, но отсутствует у многих животных, включая кошек.

Когда мы говорим, что лекарственное вещество действует с внутренней поверхности мозга, мы имеем в виду, что оно действует на структуры, которых оно достигает из мозговых полостей, а если говорим, что оно действует с наружной поверхности, то имеем в виду, что оно действует на структуры, достигаемые из субарахноидального пространства. В этом и заключается смысл заголовка этих лекций: «Фармакологический подход к изучению мозга с его внутренней и внешней поверхности».

ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ ИНЪЕКЦИИ И ПЕРФУЗИЯ МОЗГОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ

Как вводятся лекарственные вещества в мозговые желудочки, чтобы они могли проникнуть в мозг с внутренней поверхности? Мы использовали два метода: интравентрикулярные инъекции и перфузию мозговых желудочков. Большинство наших экспериментов проводилось на кошках.

Д-р Шервуд и я хотели изучить на кошках изменения поведения, вызываемые веществами, введенными в мозговые желудочки. Это означало, что инъекции должны были проводиться без наркоза. Сначала мы попытались производить инъекции через трепанационные отверстия, после того как дефект кости закрывался кожей и рана заживала. Этот метод, использовавшийся и ранее, не был удовлетворительным. Кошка должна была быть физически обездвижена. Страх, боль и другие защитные реакции также могли маскировать действие вещества. Кроме того, животное во время инъекции часто производило резкое движение. Когда это случалось, нельзя быть уверенным в том, что инъекция сделана правильно, в латеральный желудочек, или произошло повреждение мозга. Возникла также опасность, что вслед за извлечением иглы введенное вещество могло вытечь обратно в субарахноидальное пространство и всосаться в кровь, на что указывал Бедфорд (Bedford, 1953).

Поэтому мы сконструировали канюлю, которую можно было ввинтить в череп таким образом, чтобы кончик ее оставался постоянно в правильном положении в латеральном желудочке. Канюля показана схематически на рис. 2. Канюля ввинчивается в череп в асептических условиях. С наружной стороны черепа утолщенный конец канюли закрывается колпачком с резиновой диафрагмой, через которую вещества вводятся без наркоза, причем инъекции кошка не ощущает.

На рис. 3 показан рентгеновский снимок, сделанный после интравентрикулярного введения миодила. Хорошо видны участки, достигаемые веществами, вводимыми через такую канюлю. Миодил заполнил латеральный и третий желудочки, ниже и вокруг *massa intermedia* (за исключением небольшой части перед ней),

сильвиев водопровод и четвертый желудочек. Тень водопровода выделяется тонкой линией, а тень четвертого желудочка — маленьким треугольником. Миодил также проник через отверстия Лушка в субарахноидальное пространство вокруг мозгового ствола. Таким образом, заполнились вся вентрикулярная система и участки субарахноидального пространства.

Возникает вопрос, какие можно сделать выводы о месте действия фармакологического средства, введенного таким путем?

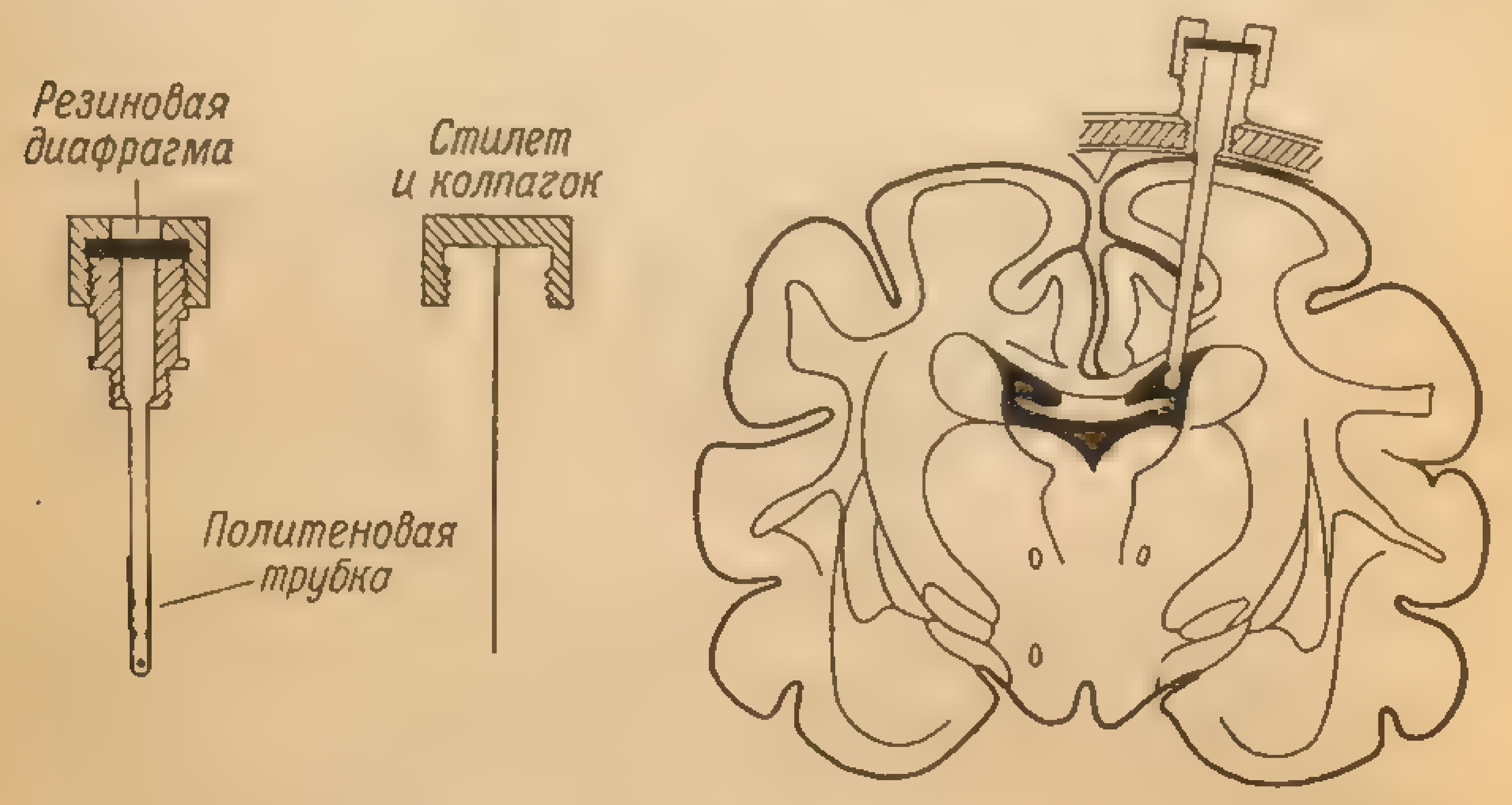


Рис. 2. Интравентрикулярная канюля и ее положение на схеме фронтального сечения мозга кошки (Feldberg, Sherwood, 1953).

Канюля ввинчена в череп так, что ее конец находится в латеральном желудочке.

Поиски места действия являются одной из кардинальных проблем фармакологии центральной нервной системы. Если центрально действующее вещество, которое проникает через гемато-энцефалический барьер, вводится в организм, то нет прямых способов определения места его действия. Поэтому наши выводы главным образом возникали из сравнения наблюдаемых эффектов с изменениями известных функций различных частей центральной нервной системы. Это также применимо в большой мере к действию веществ, введенных интравентрикулярно. Но в этом случае места, которых они достигают, ограничены. В общем можно сказать следующее.

1. Лекарственное вещество может действовать только на те структуры, которых оно достигает, проникая с внутренней или внешней поверхности, так что, если мы знаем глубину проникновения его в ткань мозга, мы можем сделать определенные выводы.

2. Если вещество эффективно при интрацистернальном, но не при интравентрикулярном введении, то его эффекты связаны с теми структурами, которых оно достигает из субарахноидального пространства.

3. Если вещество эффективно при интравентрикулярном, но не при интрацистернальном введении, то его эффект связан со структурами, которых оно достигает из мозговых желудочков.

4. Если вещество дает односторонний или преимущественно односторонний эффект при интравентрикулярном введении, оно, вероятно, действует на структуры, которых оно достигает из



Рис. 3. Рентгенограмма вентрикулярной системы мозга кошки после инъекции миодила через вживленную канюлю, показанную на рис. 2 (из фильма, по Feldberg, Sherwood, 1953).

латерального желудочка на стороне инъекции. Это объяснение применимо, например, к наблюдению Бейна (Bein, 1957) над действием резерпина (рис. 4). При интравентрикулярной инъекции резерпин вызывает расслабление мигательной перепонки и сужение глазной щели, но, как показал Бейн, эффекты появляются прежде и чаще всего на стороне инъекции.

5. Можно сделать определенные выводы о месте действия вещества, вводя его в разных объемах. Это было продемонстрировано в опытах с апоморфином Борисоном, Ротштейном и Кларком (Borison et al., 1960). Борисон (Borison, 1959) показал, что интравентрикулярное введение апоморфина вызывает рвоту, так как действует на *area postrema*, которая расположена в каудальном конце дна четвертого желудочка. Однако для возникновения рво-

ты объем вводимого раствора апоморфина должен был превышать 0.1 мл и достигать 0.25 мл, так как жидкость в объеме 0.1 мл не попадала в четвертый желудочек. Это было подтверждено в экспериментах с метиленовой синькой, распространение которой определялось посмертно. После интравентрикулярного введения 0.1 мл краска достигала только третьего желудочка, а после введения 0.25 мл она проникала также и в четвертый желудочек.



Рис. 4. Одностороннее расслабление мигательной перепонки и сужение глазной щели через 10 мин. после введения в правый боковой желудочек мозга кошки 10 мкг резерпина (по Bein, 1957).

Когда наши опыты позже были распространены и на наркотизированных кошек, очень ценным оказался другой метод. Мы перфузировали мозговые желудочки и вместо интравентрикулярного введения веществ добавляли их к перфузионной жидкости. Этот метод показан на схеме (рис. 5). Вещество через вживленную канюлю поступает в латеральный желудочек и вытекает из цистерны. В этих экспериментах действительная концентрация вещества, контактирующего с поверхностью мозга, известна, и вещество после коротких периодов перфузии может быть отмыто. Но основное преимущество этого метода было выявлено тогда, когда мы ограничили перфузию только внутренней поверхностью мозга. Это было сделано отведением перфузата не из цистерны, а из сильвиевого водопровода (Bhattacharya, Feldberg, 1958). Два способа отвода перфузионной жидкости изображены на рис. 6, на схемах медиального сагиттального сечения мозга кошки. На верхней схеме отводящая канюля находится в цистерне. Вентрикулярная система обозначена черным цветом. Ясно, что при таком методе отведения перфузата субарахноидальное пространство вокруг мозгового ствола также подвергается перфузии. На нижней схеме отводящая канюля введена через вскрытую цистерну в середину сильвиевого водопровода. В этом случае перфузия ограничивается латеральным и третьим желудочками и ростральным концом водопровода. Перфузионная жидкость не попадает в четвертый желудочек и не проходит в субарахноидальное пространство.

Другое преимущество метода перфузии обнаруживается тогда, когда мы канюлируем оба латеральных желудочка и перфузи-

руем через обе канюли, но раздельными перфузионными системами. Это позволяет перфузировать веществом или оба латеральных желудочка или только один, так как перфузионная жидкость из левого латерального желудочка не может попасть в правый или из правого в левый, но оба потока жидкости встречаются в третьем желудочке. Это легко обнаруживается, когда перфузия одной стороны производится краской, например бромофеноловой синькой, а другой стороны — искусственной спинномозговой жидкостью.

При этих условиях стенки третьего и латерального желудочков, через которые перфузировалась бромофеноловая синька, покрываются многочисленными пятнами, в то время как стенки другого латерального желудочка, через который перфузировалась искусственная спинномозговая жидкость, остаются без пятен. На рис. 7 показано фронтальное сечение мозга, полученное после такой односторонней перфузии бромофеноловой синькой левого латерального желудочка. Его стенки и стенки третьего желудочка сильно прокрашены, но в правый латеральный желудочек краска не попала.

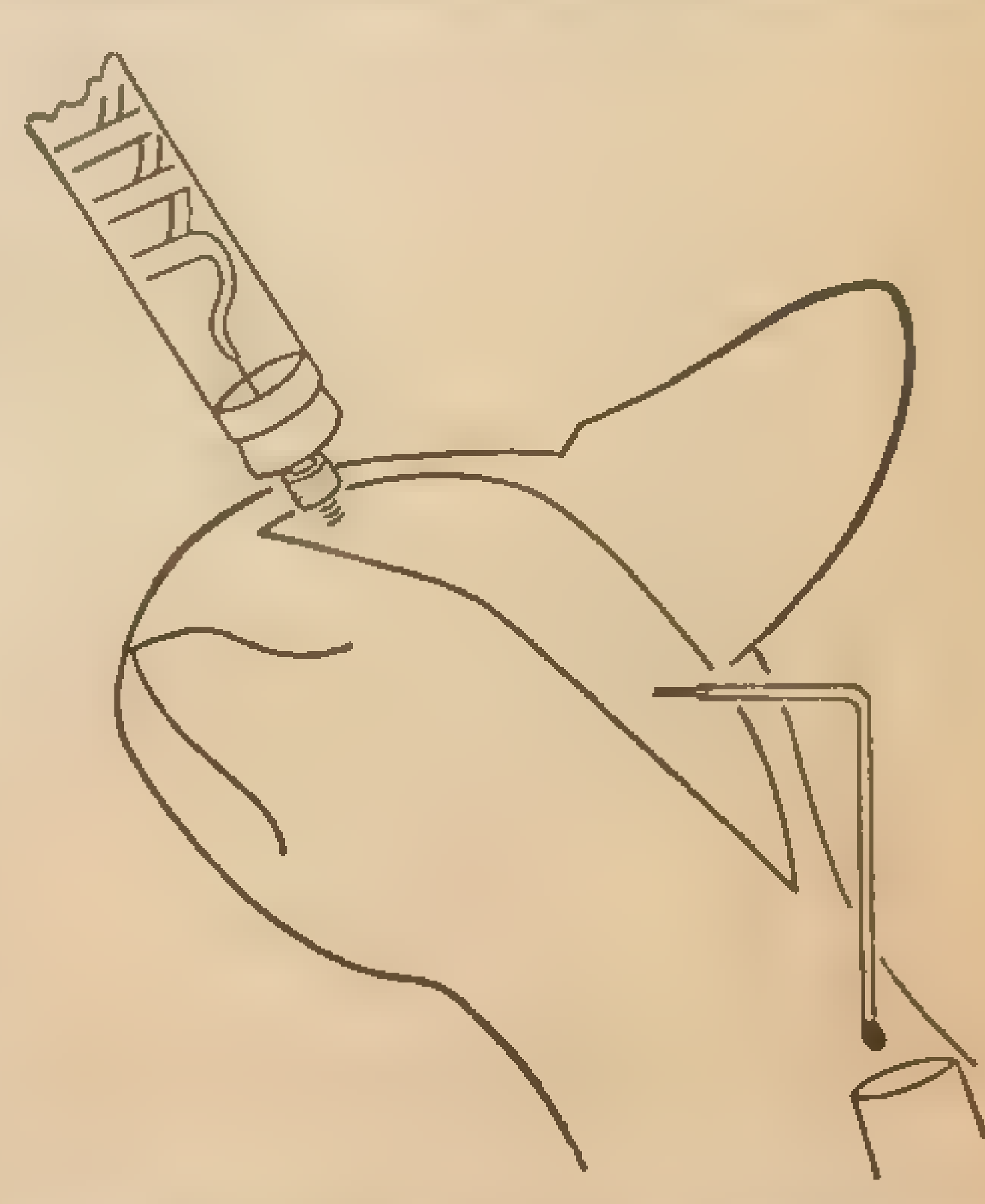


Рис. 5. Устройство для перфузии мозговых желудочков кошки (по Bhattacharya, Feldberg, 1957).

К счастью, всегда есть возможность неправильного введения канюли или других ошибок, при этом определенные области вентрикулярной системы могут остаться неперфузированными. Неожиданные результаты таких экспериментов могут дать ключ к разгадке места действия вещества, например, если перфузируемое вещество не достигает латерального желудочка или его части, или третьего желудочка или его части. Как мы это выясняем? Вводя в конце опыта в перфузат краску вместо вещества по степени окрашивания, можно определить, каких областей достигло фармакологическое вещество.

На рис. 8 проиллюстрированы два опыта, в которых случайное положение неправильно введенных канюль дало как раз ту информацию, которую мы искали. На рис. 8, *А* показана схема вентрикулярной системы кошки. Показан только один латеральный желудочек.

В одном опыте канюля оказалась в неправильном положении и была обращена своим отверстием к отверстию Монро. В результате перфузионная жидкость попадала не в латеральный желудочек, а прямо в третий. Темные части на рис. 8, *Б* указывают

на перфузированные области. Ожидаемого действия вещества в этом опыте не произошло. Следовательно, для того чтобы произвести его, веществу нужно пройти через латеральный желудочек.



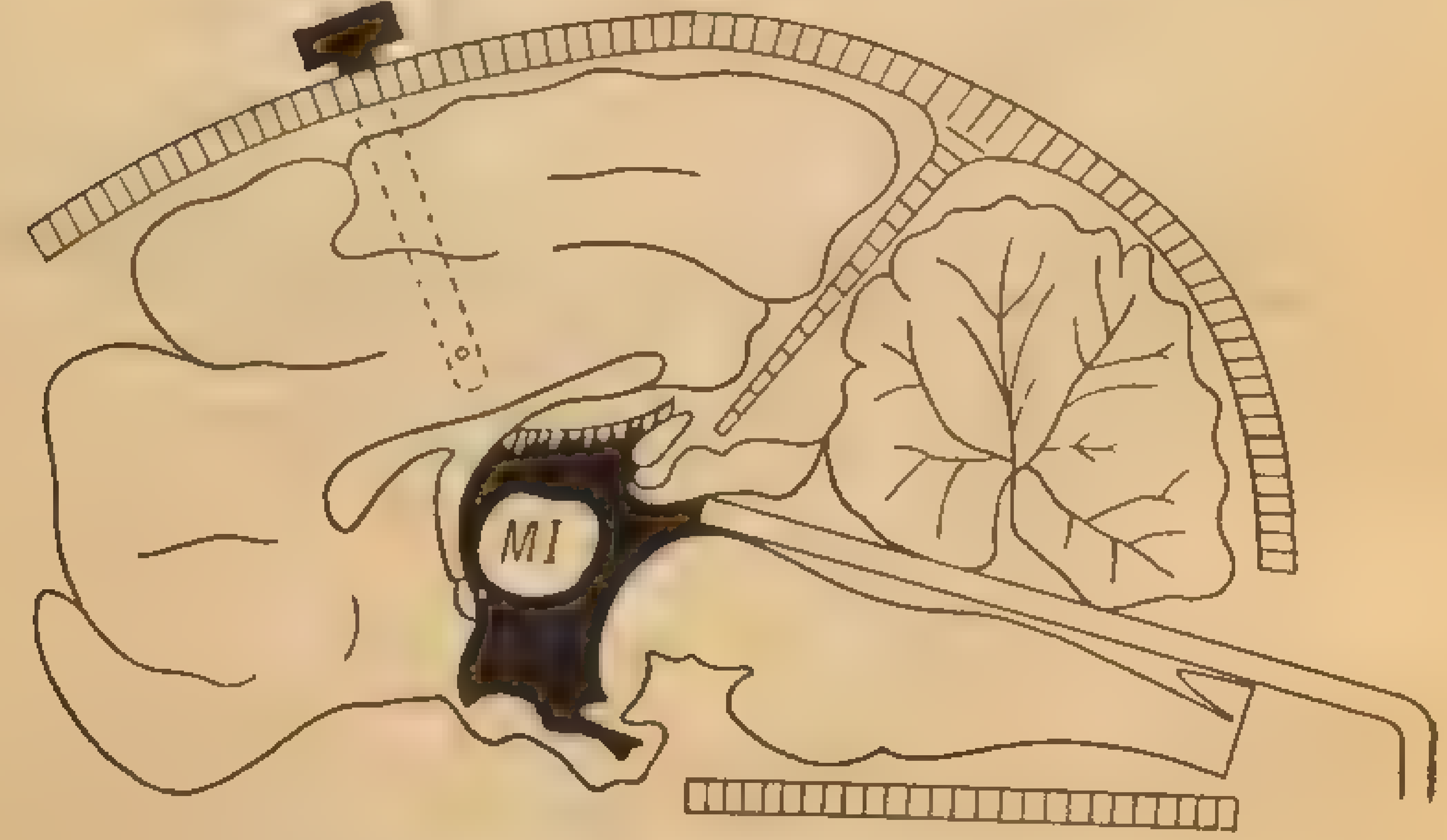


Рис. 6. Схема медио-сагиттального сечения мозга кошки для иллюстрации двух методов отведения оттекающей жидкости из бокового желудочка, в который введена канюля (по Bhattacharya, Feldberg, 1957).

Верхний рисунок — отток из большой цистерны, нижний — из сильвиева водопровода. Затемненная область — желудочковые пространства; *MI* — *massa intermedia*.

В другом эксперименте отверстие канюли было расположено так, что перфузионная жидкость проходила только в передний рог латерального желудочка и в третий желудочек, а в нижний рог латерального желудочка не попадала, так как просвет латерального желудочка позади канюли был закрыт. Перфузированные области показаны на рисунке 8, *В*. В этом опыте также не произошло ожидаемого действия препарата, поэтому мы узнали, что для того чтобы произвести его, препарат должен достичь ниж-



Рис. 7. Фронтальное сечение мозга кошки после полуторачасовой перфузии 1%-м раствором бромофеноловой синьки из левого бокового желудочка и искусственной спинномозговой жидкостью из правого бокового желудочка с оттоком перфузата из водопровода (по Feldberg, Fleischhauer, 1962).

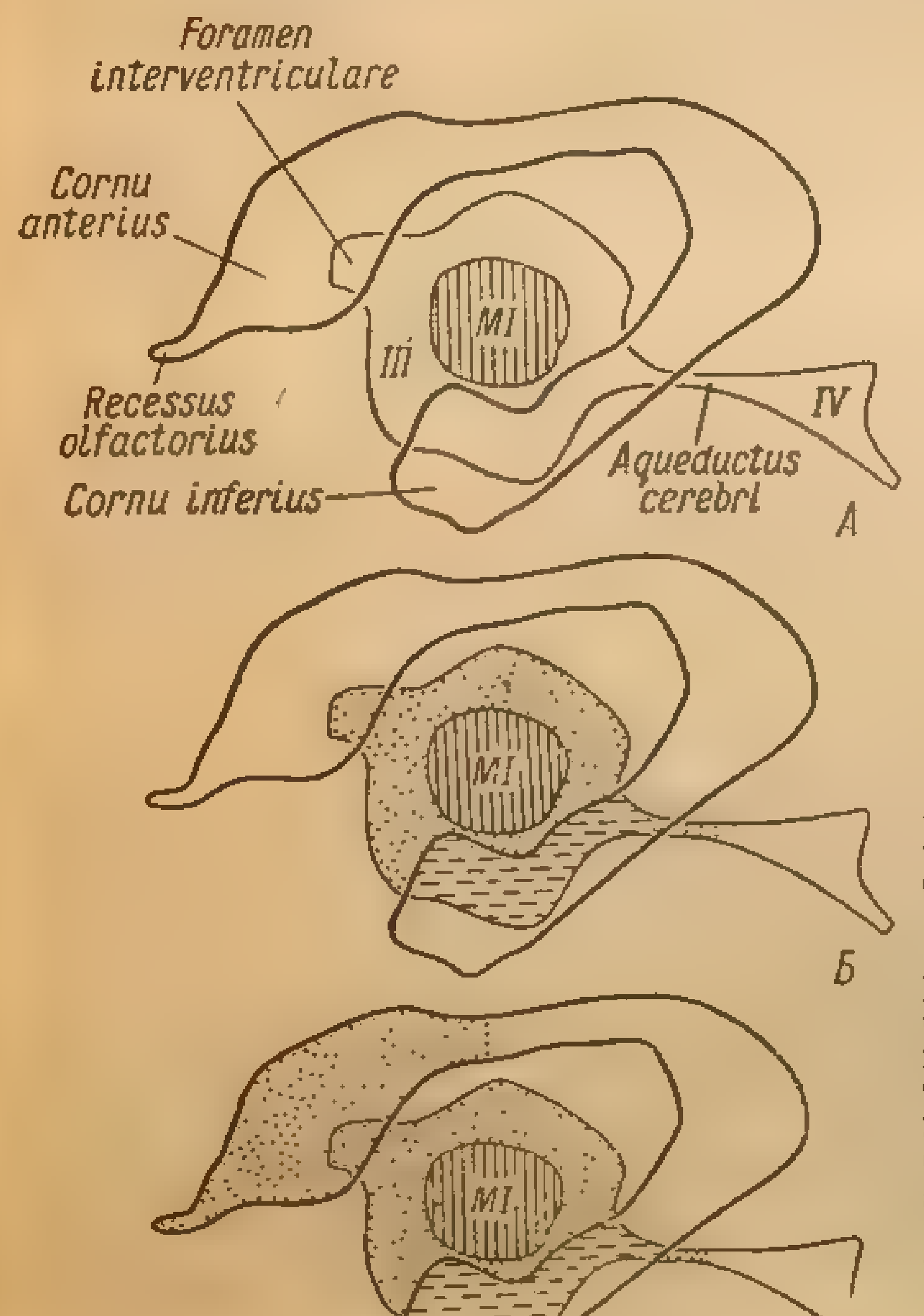


Рис. 8. Схемы вентрикулярной системы мозга кошки (по Feldberg, Fleischhauer, 1962).

Показан только один латеральный желудочек. Конец отводящей канюли расположен в водопроводе. Зона с пунктирной и горизонтальной штриховкой на *Б* указывает на перфузируемые области вентрикулярной системы при введении канюли в третий желудочек. Зона с такой же штриховкой на *В* указывает на области вентрикулярной системы, перфузированной в опыте, в котором вход в заднюю половину латерального желудочка был закрыт. *MI* — *massa intermedia*, *III* — третий желудочек, *IV* — четвертый желудочек.

него рога латерального желудочка. Эти опыты будут описаны, когда мы подойдем к обсуждению проявления действия фармакологических веществ при их проникновении в мозг с его внутренней и внешней поверхности. Но прежде мы должны найти ответ на два вопроса.

Во-первых, проникают ли вещества в мозг из желудочков и из субарахноидального пространства и если да, то на какую глубину. И, во-вторых, всасываются ли вещества в кровь, когда они вводятся в мозговые желудочки или субарахноидальное пространство, и если да, то к каким вегетативным эффектам приводит всасывание этих веществ.

ПРОНИКНОВЕНИЕ ВЕЩЕСТВ В МОЗГ С ЕГО ВНУТРЕННЕЙ И ВНЕШНЕЙ ПОВЕРХНОСТИ

Прежде чем вещество сможет подействовать на мозг из мозговых желудочков или субарахноидального пространства, оно должно проникнуть в мозговую ткань. Тот факт, что многие вещества проявляют центральное действие при введении таким путем, показывает, что они в принципе обладают центральными эффектами. Но как глубоко они проникают? И далее, имеются ли различия в проницаемости между различными областями или же переход вещества из спинномозговой жидкости в мозговую ткань является диффузным, равномерным процессом?

В отношении глубины проникновения веществ имеются две крайние точки зрения. Швейцарский нейролог фон Монаков (Monakow, 1921) полагал, что спинномозговая жидкость из желудочков проходит через всю стенку мозга и на своем пути доставляет некоторое количество гормональных веществ в области ядер. С другой стороны, имеются наблюдения над трипановой синькой и другими кислыми красками, а также над ферроцианидом калия. Было найдено, что эти вещества проникали в мозговую ткань лишь на небольшую глубину. Шпатц (Spatz, 1933) установил, что за 2 часа трипановая синька проникала только на 0.5 мм и никакой разницы в проницаемости между различными частями мозга не было. Поэтому он заключил, что мозг при поглощении веществ из спинномозговой жидкости ведет себя как гомогенная коллоидная масса. Бэкэй (Bakay, 1956) на основании своих исследований с P^{32} также предполагает наличие диффузного проникновения веществ в мозговую ткань независимо от ее структурных различий.

Недавно за эту проблему взялись снова в отношении трех веществ: гистамина, бромофеноловой синьки и ацетазоламида (диамокс, * ингибитор угольной ангидразы). Опыты с бромофеноловой синькой интересны еще и потому, что эта краска с молекулярным весом 670 не проходит через гемато-энцефалический барьер.

---

* Название препарата, принятое в СССР, — диакарб. (*Прим. ред.*).

Мы изучали всасывание гистамина и бромофеноловой синьки из мозговых желудочков. Несколько раньше Рот, Скулар и Барлоу (Roth et al., 1959) в Чикаго провели подобные исследования с диамоксом. Результаты, полученные с помощью всех трех веществ, в основном одни и те же. Они показали, что мозг не ведет себя как гомогенная коллоидная масса и что имеется существенная разница в глубине проникновения веществ в различные области мозга; они могут проникать глубоко в области ядер, а в некоторых участках даже пройти через всю толщу мозга. В такой степени эти результаты подкрепляют мнение фон Монакова. Из сходства характера проникновения трех различных веществ, когда они всасываются из мозговых желудочков, возникает общая модель, которая позволяет определить структуры, достигаемые, вероятно, веществами, действующими из мозговых желудочков.

Поглощение гистамина изучалось на наркотизированных кошках, у которых мы перфузировали мозговые желудочки гистамином в разведении 1 : 1000 в течение часа из латерального желудочка, куда была вставлена канюля, к водопроводу. После отмывания гистамина кошка умерщвлялась и из стенок желудочков вырезались небольшие кусочки ткани для анализа на гистамин. Некоторые результаты анализа даны в таблице.

Поглощение гистамина стенкой желудочка после перфузии в течение часа мозговых желудочков наркотизированных кошек раствором гистамина в концентрации 1 : 1000

Структура мозга	Число опытов	Количество гистамина, мкг/г свежей ткани	
		пределы	среднее
Серое вещество			
Гипоталамус	9	104—333	155
Прозрачная перегородка	10	125—470	262
Хвостатое ядро	9	143—363	232
Белое вещество, наружная стенка латерального желудочка	6	11—80	46

В проникновении гистамина в вентрикулярные стенки обнаружилась существенная неравномерность. Серое вещество поглотило больше гистамина, чем белое.

В некоторых дальнейших экспериментах была более подробно изучена глубина проникновения гистамина в стенку третьего желудочка. Из тканевой массы параллельно вентрикулярной поверхности гипоталамуса нарезались замороженные срезы толщиной 40 мк. Затем определялось содержание гистамина. Результаты трех таких опытов даны в виде гистограмм на рис. 9. Схема показывает форму и положение тканевой массы, из кото-

рой нарезались замороженные срезы. На ординате отложено содержание гистамина в срезах (в мкг г ткани), а на абсциссе — расстояние от срезов до вентрикулярной поверхности (в мк). Гистамин проник в гипоталамус по меньшей мере на 2.5 мм.

Интересно вспомнить в этой связи классические эксперименты Гесса с электрической стимуляцией структур промежу-

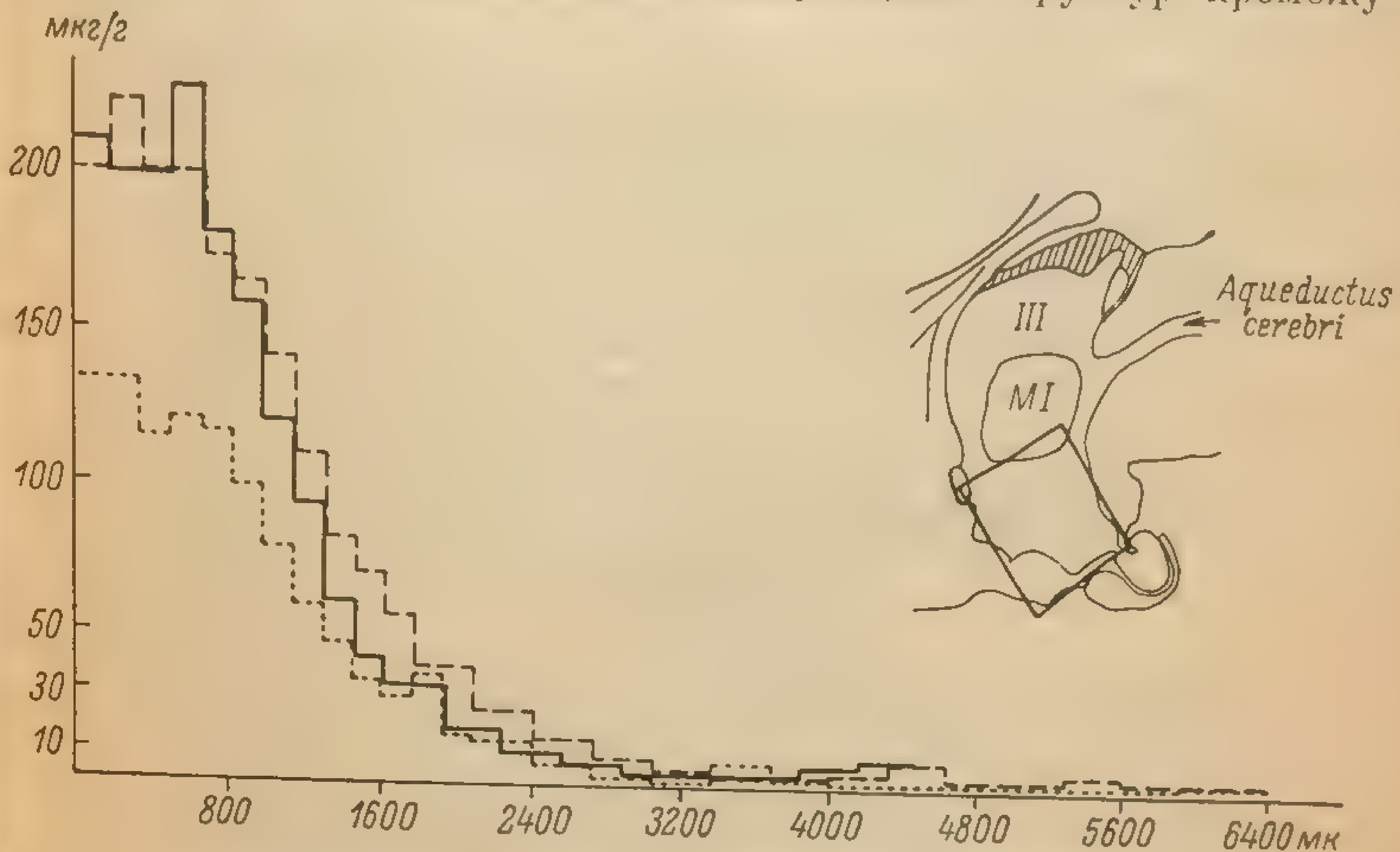


Рис. 9. Проникновение гистамина в стенку гипоталамуса после перфузии мозговых желудочков гистамином 1:1000 в течение 1 часа у наркотизированной кошки (по Draskoci et al., 1960).

Результаты трех опытов. *По оси ординат*: содержание гистамина, в мкг/г, в замороженных срезах, сделанных параллельно поверхности желудочка; *по оси абсцисс*: расстояние от поверхности желудочка, в мк. На схеме диэнцефальной области (медио-сагиттальная плоскость) в квадрате видна тканевая масса, из которой делались срезы. *III* — третий желудочек, *MI* — *massa intermedia*.

точного мозга. Он располагал стимулирующие электроды в различных точках промежуточного мозга, но ответы получались большей частью из точек, находящихся в пределах 3 мм от средней линии, т. е. из областей, которые легко достигаются веществами, проникающими из мозговых желудочков, что показано также в опытах с гистамином.

Мы с Флейшгауэром подумали, что будет интересно повторить эксперименты по изучению проницаемости, используя краску. Это позволило бы нам следить за проникновением краски простым глазом и изучать топографию поглощения более подробно. В то же время Миллен и Гесс (Millen, Hess, 1958) опубликовали результаты, полученные с помощью некоторого числа витальных красителей, которые не проникали через гемато-энцефалический барьер, если только он не был поврежден. Но в этом случае —

и это интересовало нас больше всего — они проникали в мозг намного быстрее и глубже, чем трипановая синька.

Когда мы перфузировали мозговые полости из латерального желудочка до водопровода 0.1 или 0.2%-м раствором бромофеноловой синьки и продолжали перфузию несколько часов, краска проникла в мозг изнутри так глубоко, что даже окрашивались



Рис. 10. Вид мозга кошки после пятичасовой перфузии 0.1%-м раствором бромофеноловой синьки бокового и третьего желудочков (по Feldberg, Fleischhauer, 1960a).

А — вентральная поверхность, *Б* — боковая поверхность, *В* — медиальная поверхность. Мозг рассечен по средней линии; позади шишковидного тела положен маленький кусочек белой бумаги. Уровни *1* и *2* относятся к горизонтальным сечениям, показанным на рис. 12, *А*.

некоторые наружные области. Это произошло в четырех областях, в которых вентрикулярные полости отделены от поверхности сравнительно тонкой массой нервной ткани. На рис. 10 показаны фотографии мозга, перфузированного таким способом. Этими четырьмя областями являлись: 1) основание третьего желудочка, лишь гипофиз остался неокрашенным; 2) сосцевидные тела, они не видны на рис. 10,*А*, потому что спрятаны под гипофизом, но их окраску можно видеть, когда мозг разрезан по средней линии, как на рис. 10, *В*; 3) части височных долей (рис. 10, *А*); краска проникла из нижних рогов к поверхности мозга; 4) практически вся поверхность обонятельной доли, как видно на всех трех фотографиях (рис. 10, *А*—*В*); краска проникла из обонятельных углублений латеральных желудочков.

В добавление к этому медиальная стенка переднего рога латерального желудочка и прозрачная перегородка интенсивно окрашены. Это видно на сагиттальном разрезе мозга (рис. 10, *B*). На рисунке показаны дополнительные особенности поглощения краски из третьего желудочка и водопровода мозга. Видно, что стенка третьего желудочка сильно окрашена и что краска проникла в *massa intermedia* со всех сторон. В ее центре видно светло-серое пятно. На свежем срезе мозга она была окрашена в светло-голубой цвет. Это доказывает, что некоторое количество



Рис. 11. Нижняя часть фронтального сечения мозга кошки после двухчасовой перфузии бокового и третьего желудочков 0.2%-м раствором бромофеноловой синьки (по Feldberg, Fleischhauer, 1960a).

Краска не попала в правый желудочек. *P* — грушевидная доля.

краски проникло через *massa intermedia*. С другой стороны, верхние части белого зрительного перекреста, которые образуют переднюю часть третьего желудочка, окрашены очень мало. Этот рисунок также показывает, что краска заполнила полость воронки, но что она не проникла в ткань гипофиза, тогда как шишковидное тело сильно окрашено.

Когда такой перфузированный мозг рассечен, мы можем рассмотреть, как он окрашен изнутри. На рис. 11 изображен фронтальный срез мозга. Краска проникла из основания левого нижнего рога почти через всю стенку грушевидной доли и гиппокамп. Этим объясняется окрашенность наружной поверхности височной доли. В этом эксперименте в правый латеральный желудочек краска не проникла. Плоскость сечения проходит через сосцевидные тела. Они сильно окрашены. Полость воронки заполнена краской и ее стенки также окрашены, но краска не попала в гипофиз. На рис. 12 показаны два горизонтальных среза, уровни которых указаны на рис. 10, *B*. Срезы сопровождаются схемами. Из рассмотрения этих срезов вытекают следующие факты: 1) средние части хвостатого ядра сильно окрашены, краска проникла примерно на 2.5 мм в ткань ядра; 2) окраска белого вещества мозолистого тела намного слабее, так как краска про-



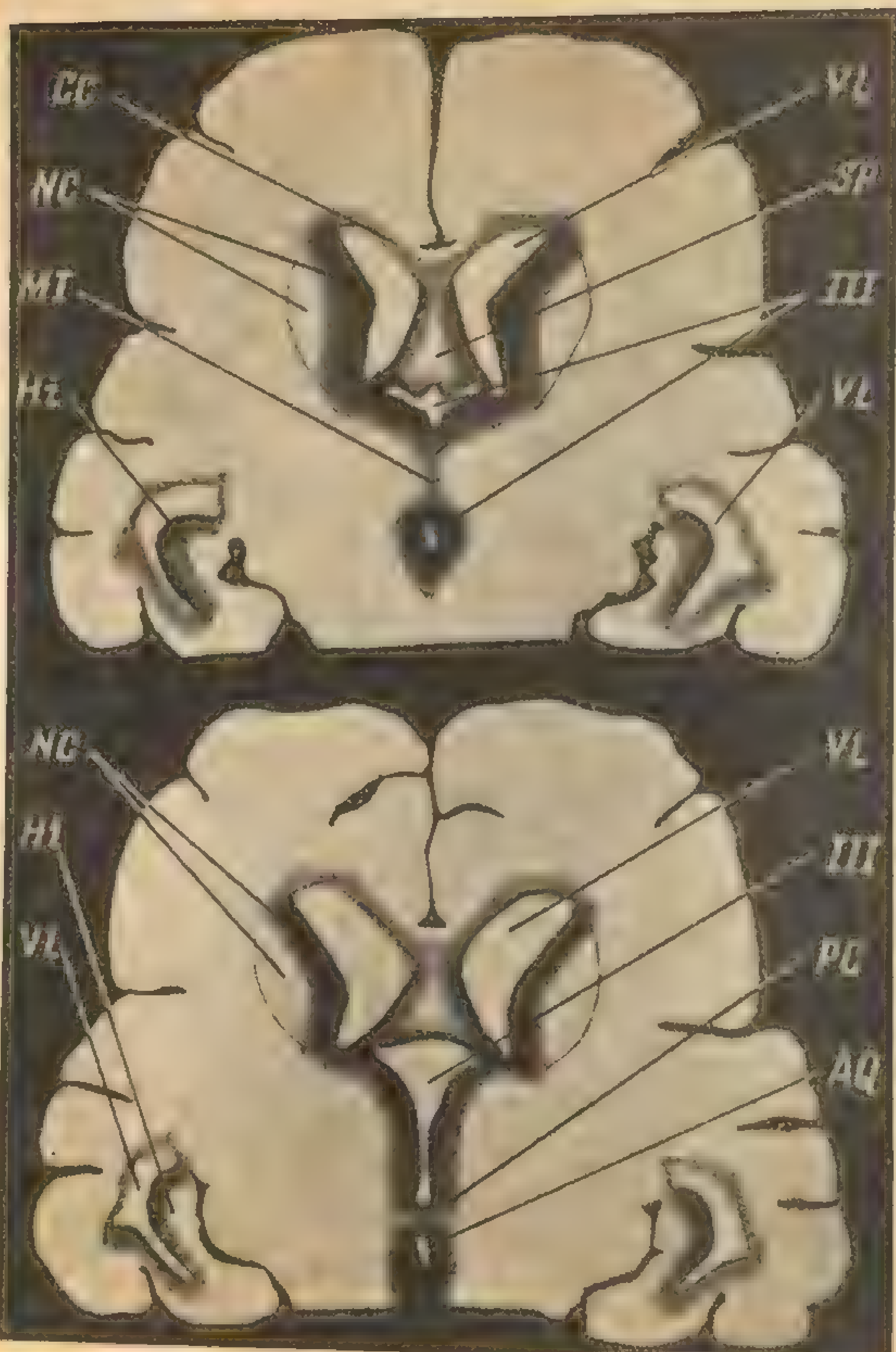


Рис. 12. Два горизонтальных сечения мозга кошки после двухчасовой перфузии бокового и третьего желудочков 0.2%-м раствором бромофеноловой синьки (по Feldberg, Fleischhauer, 1960а).

Уровни сечений указаны на рис. 10. Схемы на рисунке сделаны с негативов так, чтобы показать очертания желудочков и глубину проникновения краски.

AQ — сильвиев водопровод, *CC* — мозолистое тело, *Hi* гиппокамп, *VL* — латеральный желудочек, *MI* — *massa intermedia*, *NC* — хвостатое ядро, *PC* — задняя комиссура, *SP* — прозрачная перегородка, *III* — третий желудочек.

никла не так глубоко, как в хвостатое ядро; 3) состоящая из серого вещества прозрачная перегородка сильно окрашена; светло-серое пятно в середине ее образовано слегка окрашенными волокнами колонн свода; 4) стенки третьего желудочка сильно окрашены за исключением ее задней части, которая образована белым веществом задней комиссуры; серый слой вокруг сильвиева водопровода также сильно окрашен.



Рис. 13. Фронтальные срезы мозга кошки.

А — после двухчасовой перфузии латерального и третьего желудочков бромофеноловой синькой, стрелка указывает на фимбрию (по Feldberg, Fleischhauer, 1960a); *Б* — через 1 час после внутривенного введения меченого ацетазоламида натрия. *V* — латеральный желудочек, *a* — сильвиев водопровод (по Roth et al., 1959).

Различие в проницаемости белого и серого вещества отчетливо иллюстрируется рис. 13, *А*, на котором представлено фронтальное сечение, где часть медиальной стенки латерального желудочка образуется белой бахромой гиппокампа. Стрелка указывает на бахрому, которая не окрашена, так как окрашивание прерывается в этой части медиальной стенки.

Поглощение веществ стенками вентрикулярных полостей является не пассивным, а активным процессом и не происходит после смерти. На рис. 14 опять приведено фронтальное сечение мозга, желудочки которого перфузировались в течение 2 час. бромофеноловой синькой. Кошка была умерщвлена пентобарбитоном* непосредственно перед перфузией. Краска не проникла в стенки желудочков мертвого мозга.

---

* Название препарата, принятое в СССР, — этаминал-натрий. (*Прим. ред.*).

Как мы можем объяснить различия при активном поглощении веществ живым мозгом? Обязаны ли они местным различиям в цитологической структуре эпендимы, химическим свойствам миелина или местным различиям в нейроглии?

Местные различия в цитологической структуре эпендимы существуют. Флейшгауэр (Fleischhauer, 1957, 1960, 1961) показал на кошке и черепахе, что каждая часть стенки желудочка

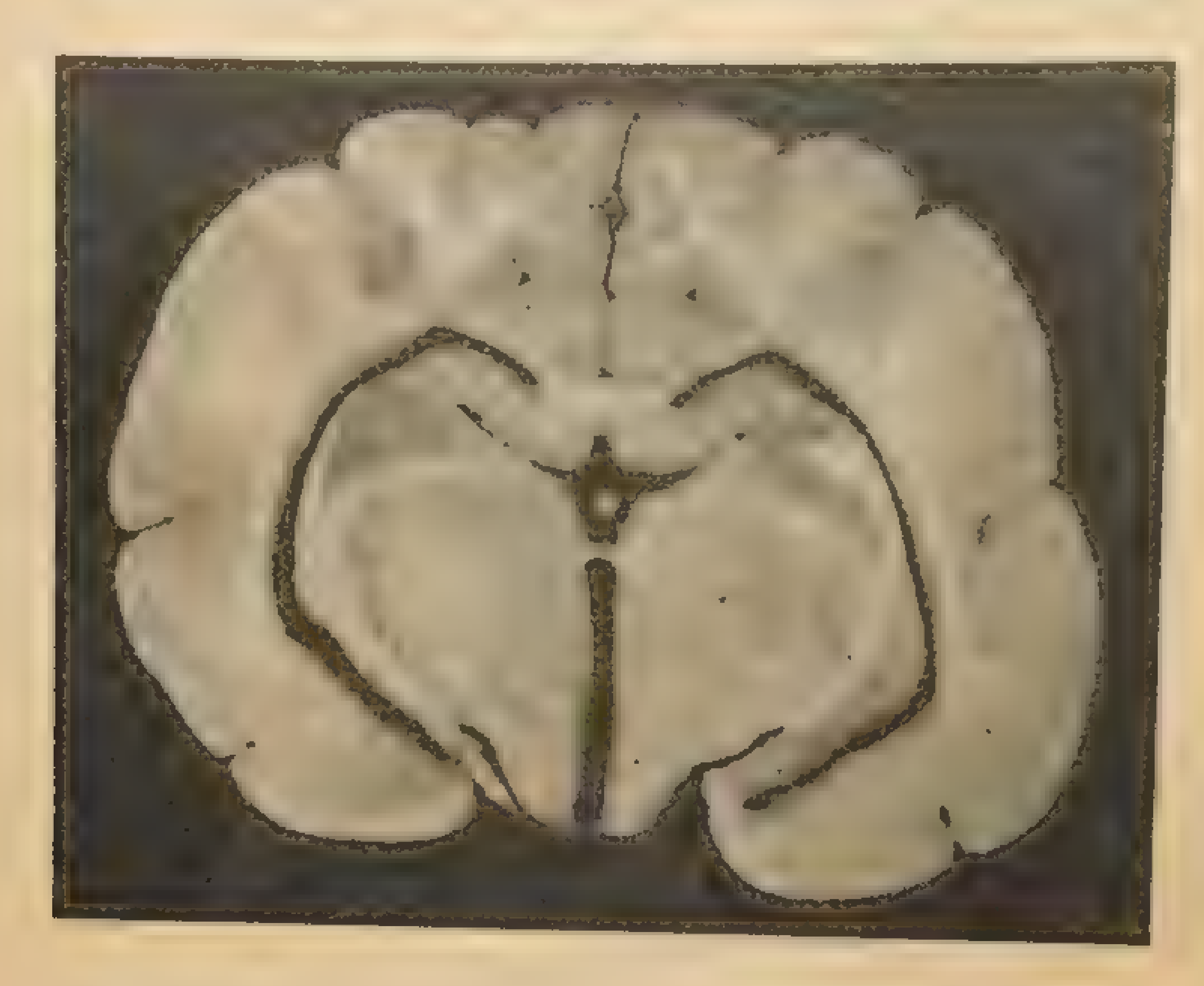


Рис. 14. Фронтальный срез мозга кошки после двухчасовой перфузии бокового и третьего желудочков 0.2%-й бромофеноловой синькой. Перфузия началась через 4 мин. после внутривенной инъекции смертельной дозы пентобарбитона (по Feldberg, Fleischhauer, 1960a).

характеризуется специальной цитологической структурой эпендимы и субэпендимальных слоев. Этими особенностями можно было бы объяснить различия в прохождении веществ через эпендиму и субэпендимальные слои, но не различия в глубине проникновения краски в белое и серое вещество. Действует ли миелин за счет своих химических свойств, как разновидность барьера? Так как гистамин и бромофеноловая синька не являются жирорастворимыми, то были бы понятны трудности при проникновении этих веществ в области, богатые миелином. Но в этом объяснении опять-таки не учитывается разница в поглощении между различными участками серого вещества, а также не принимается во внимание тот факт, что поглощение — процесс активный.

Существенным фактором, управляющим поглощением веществ, является, по-видимому, нейроглия. Эта точка зрения не противоречит обсужденным возможностям, так как клетки эпендимы

принадлежат нейроглии, а миелин образован глиальными клетками. Но различия в поглощении химических веществ между белым и серым веществом и главным образом между различными областями серого вещества обязаны тому факту, что распределение различных типов глиальных клеток колеблется между серым и белым веществом, а также в сером веществе между различными областями. Мысль о том, что поглощение химических веществ из мозговых желудочков управляется свойствами нейроглии, согласуется с данными, полученными с помощью электронного микроскопа Гершенфельдом, Вальдом, Задунайским и де Робертисом (Gerschenfeld et al., 1959), Льюсом (Luse, 1959) и Льюсом и Харрисом (Luse, Harris, 1960), которые указывают на то, что клетки нейроглии активно участвуют в движении жидкости внутри ткани мозга.

Я упомянул, что Рот, Скулар и Барлоу получили такую же картину поглощения диамокса, какую мы получили для бромофеноловой синьки и гистамина. Они применяли другой метод. Меченый диамокс вводился внутривенно, а не в мозговые желудочки, а затем делали авторадиограммы. Первое, что они наблюдали, было прохождение диамокса в мозговые желудочки, вероятно, он был выделен сосудистым сплетением. Затем диамокс проник в вентрикулярные стенки и характер поглощения его был сходен с поглощением бромофеноловой синьки. Диамокс глубоко проникал в серое вещество гипоталамуса, хвостатого ядра, гиппокампа и незначительно — в белое вещество. Некоторые из иллюстраций этих авторов очень похожи на наши, полученные в опытах с бромофеноловой синькой. Для сравнения на рис. 13, *Б* помещен один из рисунков рядом с нашим, полученным в опыте с бромофеноловой синькой, так как случайно это оказалось тоже фронтальным сечением в плоскости, где часть медиальной стенки латерального желудочка образована белой бахромой. Диамокс, как и бромофеноловая синька, не проник в эту область медиальной стенки.

Эти результаты интересны также тем, что диамокс проник из крови в мозговые желудочки и что проникновение его в мозговую ткань шло сперва этим путем. Можно ли допустить, что некоторые фармакологические вещества могут вести себя таким же образом? Если это так, то можно было бы объяснить некоторые интригующие наблюдения. Одно такое наблюдение описал сам профессор Унна из Чикаго. Он и его коллеги Остфельд и Мэчни (Ostefeld et al., 1960) давали атропин людям per os и обнаружили, что периферические эффекты (в отношении слюноотделения и пульса) были максимальными спустя 2 часа после приема и прекращались через 4 часа, в то время как поведенческие эффекты и соответствующие изменения в ЭЭГ были максимальными спустя 3—4 часа и прекращались через 7—10 час. Если бы атропин, как и диамокс, должен был попасть

из крови в мозговые желудочки, эта разница в длительности периферических и центральных эффектов могла быть объяснена тем, что атропин, циркулирующий в крови, разрушается энзимом атропиназой. Поэтому атропин, попавший в стенки желудочков, может оказывать центральное действие еще длительное время после того, как исчезли периферические эффекты. В долго длящемся зрачковом эффекте атропина, введенного в глаз,

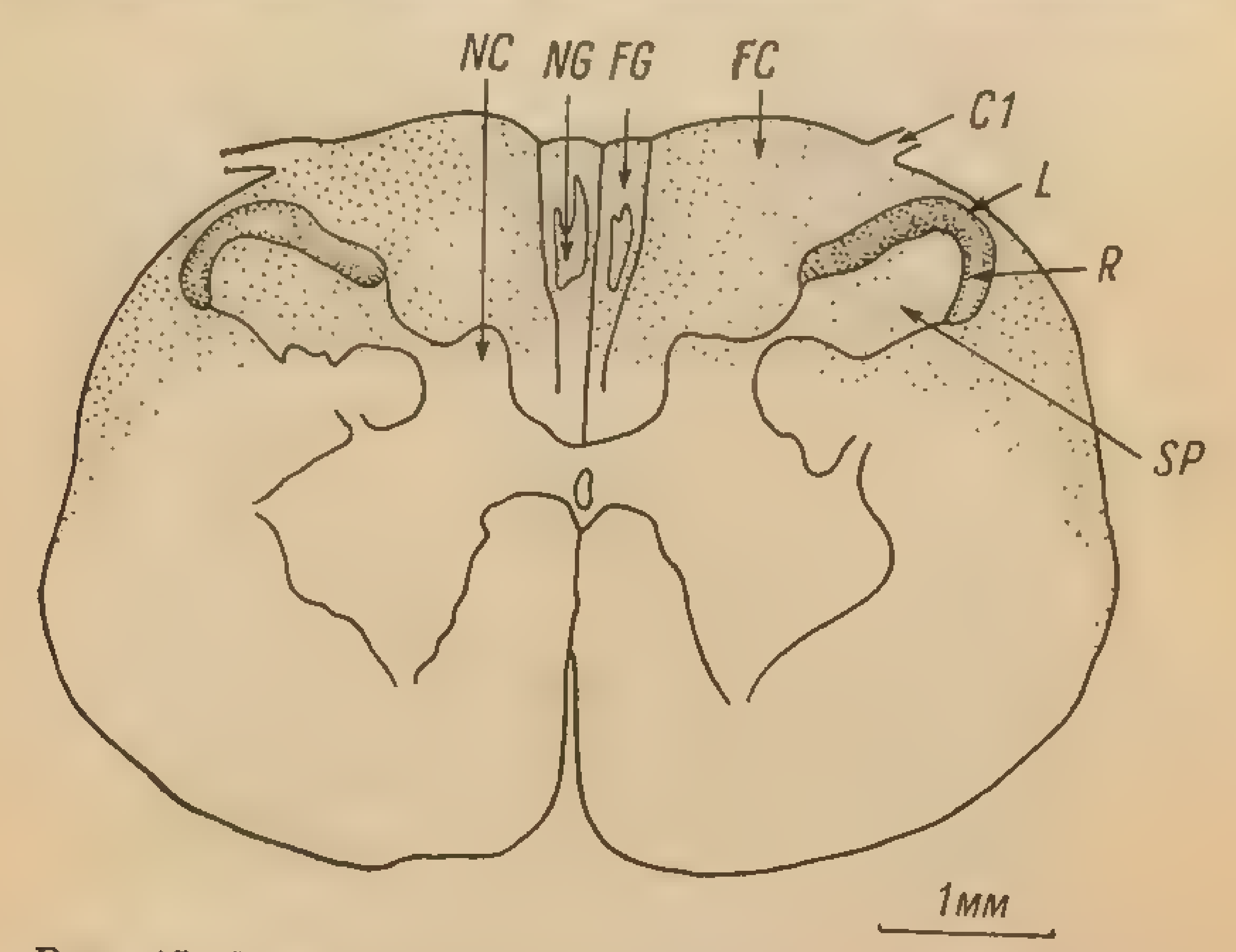


Рис. 15. Поперечное сечение спинного мозга кошки на уровне C_1. Проникновение бромофеноловой синьки через 30 мин. после аппликации на дорсальную поверхность (по Feldberg, Fleischhauer, 1960b). Выделяется интенсивно окрашенная желатинозная субстанция Роландо (R).

C_1 — место вхождения первого спинного корешка, L — зона Лиссауэра, NC — клиновидное ядро, FC — клиновидный пучок, NG — нежное ядро, FG — нежный пучок, SP — внутренний губчатый слой. (Терминология по Winkler, Potter, 1914).

имеется параллелизм с его центральным действием, потому что, попадая в водянистую влагу глаза, подобную спинномозговой жидкости, он также не разрушается атропиназой.

До сих пор обсуждение ограничивалось проникновением веществ с внутренней стороны, но оно происходит и с внешней стороны мозга. Когда бромофеноловая синька наносилась ватным тампоном на дорсальную поверхность верхнешейного отдела спинного мозга, то она в течение получаса проникала в ткань мозга на 1—2 мм, но это проникновение не было однородным. Это показано на рис. 15, который представляет собой схему поперечного сечения спинного мозга кошки на уровне C_1. Область потемнения свидетельствует о наличии бромофеноловой синьки. Желатинозная субстанция Роландо выделяется резче, так как сильнее окрашена.

ПОСТУПЛЕНИЕ В КРОВЬ

Известно, что вещества, введенные интравентрикулярно или в перфузат мозговых желудочков, могут всосаться в кровь. Поэтому прежде чем заняться эффектами веществ, вводимых таким путем, мы должны знать, как быстро и в какой степени они всасываются и, больше всего, как зависят эффекты от места всасывания их в мозге. Обсуждая эту проблему, мы будем иметь в виду три вещества: тубокурарин, адреналин и гистамин.

Для тубокурарина проблема решается просто, потому что его центральное действие противоположно периферическому. При интравентрикулярном введении тубокурарин вызывает судороги, при внутривенном — моторный паралич или нервно-мышечный блок. На самом деле, если бы всасывание тубокурарина, введенного интравентрикулярно, происходило в больших количествах, то последующая нервно-мышечная блокада маскировала бы вызванные им центральные судороги. То, что этого не происходит, не означает, что всасывания не произошло, но только показывает, что количество абсорбированного вещества слишком мало для того, чтобы блокировать двигательные концевые пластинки.

В отношении адреналина проблема не так проста. Если бы адреналин всасывался в достаточных количествах, то могла бы развиться гипергликемия, но она могла также появиться и в результате центрального действия, опосредованного через чревные нервы. Некоторое время экспериментальные данные позволяли, казалось, предполагать, что гипергликемия у кошек, вызванная инъекцией адреналина в большую цистерну, была центральным эффектом, в то время как повышение концентрации глюкозы в крови у кроликов, наблюдавшееся после интравентрикулярного введения, было периферического происхождения. Хотя факты, на которых основывались эти выводы, были правильны, интерпретация оказалась ошибочной. Как у кроликов, так и у кошек ответственным за наблюдаемую гипергликемию является всасывание адреналина, введенного интравентрикулярно или интрацистернально, а центральный эффект является по меньшей мере лишь малень-

ким содействующим фактором.* Вот как все это началось и как развивалось.

В 1947 г. Леймдорфер, Арана и Гак (Leimdorfer et al., 1947) обнаружили, что у кошек после инъекции адреналина в большую цистерну возникала длительная гипергликемия. Они заключили, что этот эффект нельзя отнести к абсорбции, потому что то же самое количество адреналина, введенное в сустав или внутрибрюшинно, не повышало уровня глюкозы в крови. Эти данные были подтверждены на кошках и собаках Рейттером (Reitter, 1957) и Хассельблаттом и Спроуллом (Hasselblatt, Sproull, 1961). Рис. 16

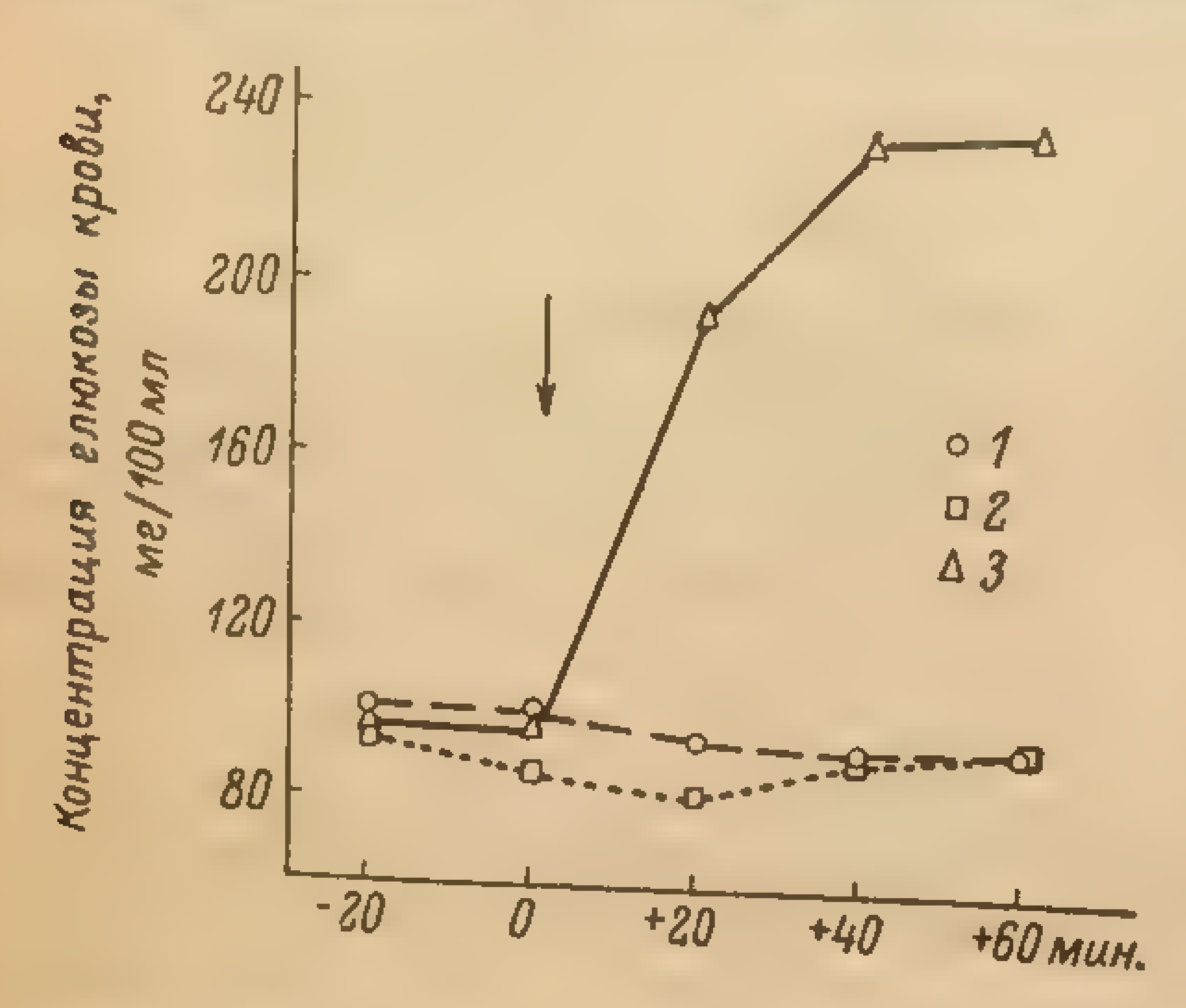


Рис. 16. Изменения концентрации глюкозы крови у трех кошек под пентобарбитоновым наркозом под влиянием адреналина в дозе 62.5 мкг/кг, введенного различными путями (момент введения обозначен стрелкой; по Hasselblatt, Sproull, 1961).

1 — интраперитонеально; *2* — интравентрикулярно; *3* — интрацистернально.

иллюстрирует этот факт и показывает, что долго длящееся повышение концентрации глюкозы в крови, вызванное интрацистернальной инъекцией адреналина в дозе 62.5 мкг/кг наркотизированной кошке, не воспроизводится, когда то же количество препарата вводится внутрибрюшинно или в латеральный желудочек мозга. Неудачная попытка получить эффект при внутрибрюшинном введении адреналина позволяет предположить, что его всасывание в кровь, вероятно, не было тем механизмом, который вызывал гипергликемию и при интрацистернальном введении. Поэтому отсутствие гипергликемического эффекта после интравентрикулярной инъекции указывает на то, что структуры, на которые действует адреналин, достигаются, по-видимому, не из мозговых полостей, а из субарахноидального пространства.

На кроликах Хассельблатт и Спроулл получили результаты, отличающиеся от изложенных. Адреналин, введенный интравентрикулярно, вызывал гипергликемию, и доза 20 мкг/кг оказалась достаточной, чтобы вызвать эффект. Эта гипергликемия полностью

* Интересно, однако, отметить, что Эллис (Ellis, 1956) уже в 1956 г. оспаривал центральное происхождение адреналиновой гипергликемии у кошек.

объяснялась всасыванием. Во-первых, то же самое количество адреналина, введенного внутрибрюшинно, вызывало гипергликемию, которая была такой же величины и длительности, как и вызванная интравентрикулярной инъекцией. Поэтому величина абсорбции из спинномозговой жидкости оказывается того же порядка,

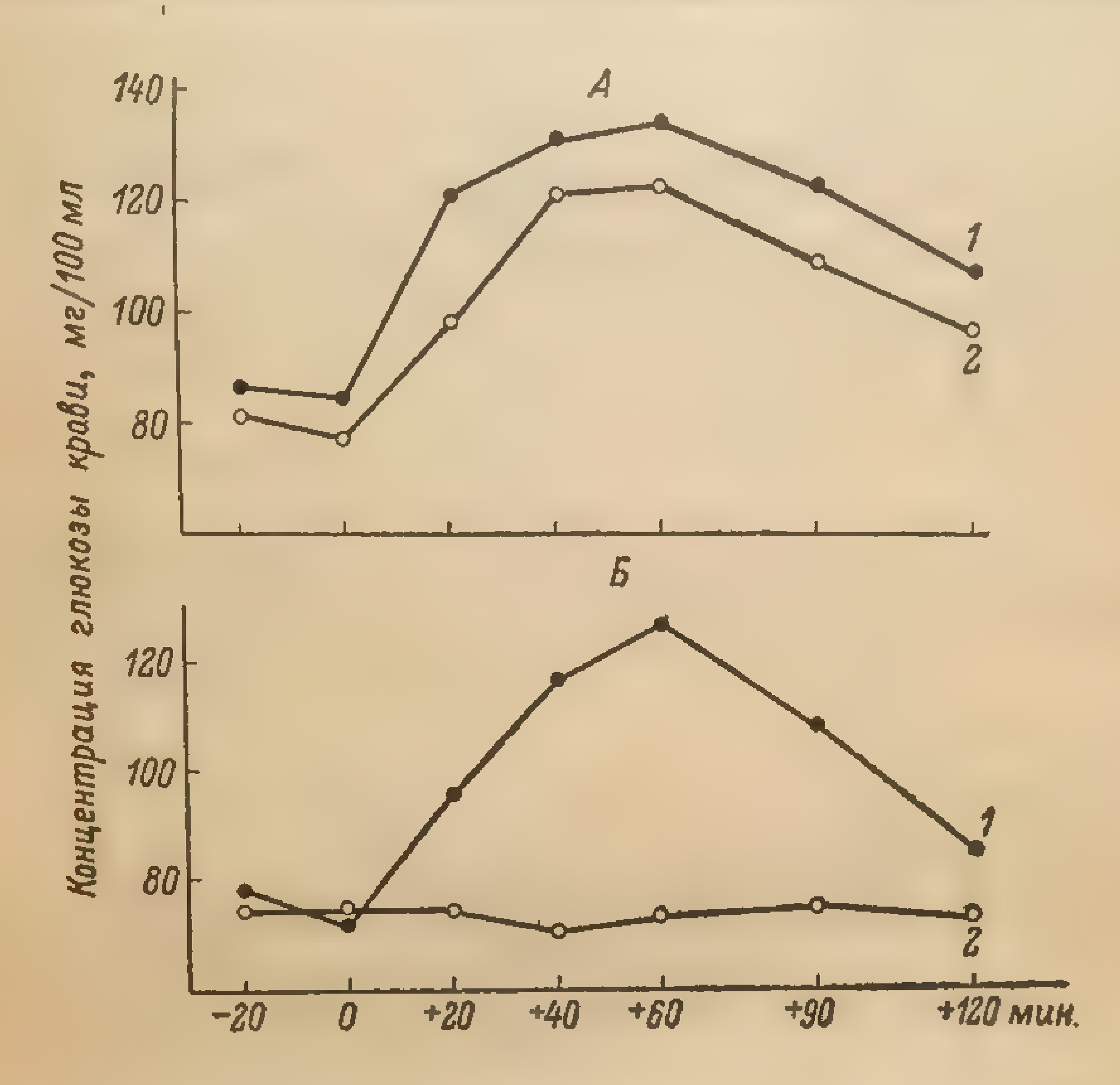


Рис. 17. Изменения концентрации глюкозы крови у двух ненаркотизированных кроликов в ответ на введение 20 мкг/кг адреналина (*А*) и 2 мг/кг барбитона (*Б*) (по Hasselblatt, Sproull, 1961).

Каждое вещество вводилось через канюлю в латеральный мозговой желудочек: *1* — перед двухсторонней спланхникотомией, *2* — через 6—8 дней после нее.

что и из брюшной полости. Во-вторых, гипергликемия оставалась после перерезки обоих чревных нервов, как показано на рис. 17, *А*.

В то время не казалось трудным понять наличие разницы между результатами, полученными на кошках и кроликах, потому что кролики особенно чувствительны к метаболическому или гипергликемическому действию адреналина. Это показали 30 лет назад Кори, Кори и Бухвальд (Cori et al., 1930), в то время как было общепринятым считать, что кошки к нему не чувствительны.

Однако, когда Спроулл применил технику медленного внутривенного вливания адреналина, он обнаружил, что кошка тоже чув-

ствительна к гипергликемическому эффекту адреналина. На рис. 18 показаны изменения концентрации глюкозы крови, которые он получил на двух кошках после внутривенного вливания адреналина в количестве 0.5 и 0.25 мкг/мин. Таким образом, после медленного внутривенного вливания адреналин фактически действует так же эффективно у кошек, как и у кроликов. Только по ответам на внутрибрюшинное введение кошка отличается от кролика и ведет себя так, как будто она не чувствительна к гипергликемическому действию адреналина.

Данные, полученные при внутривенном вливании, показали, что гипергликемия, вызванная у кошек при интрацистернальном

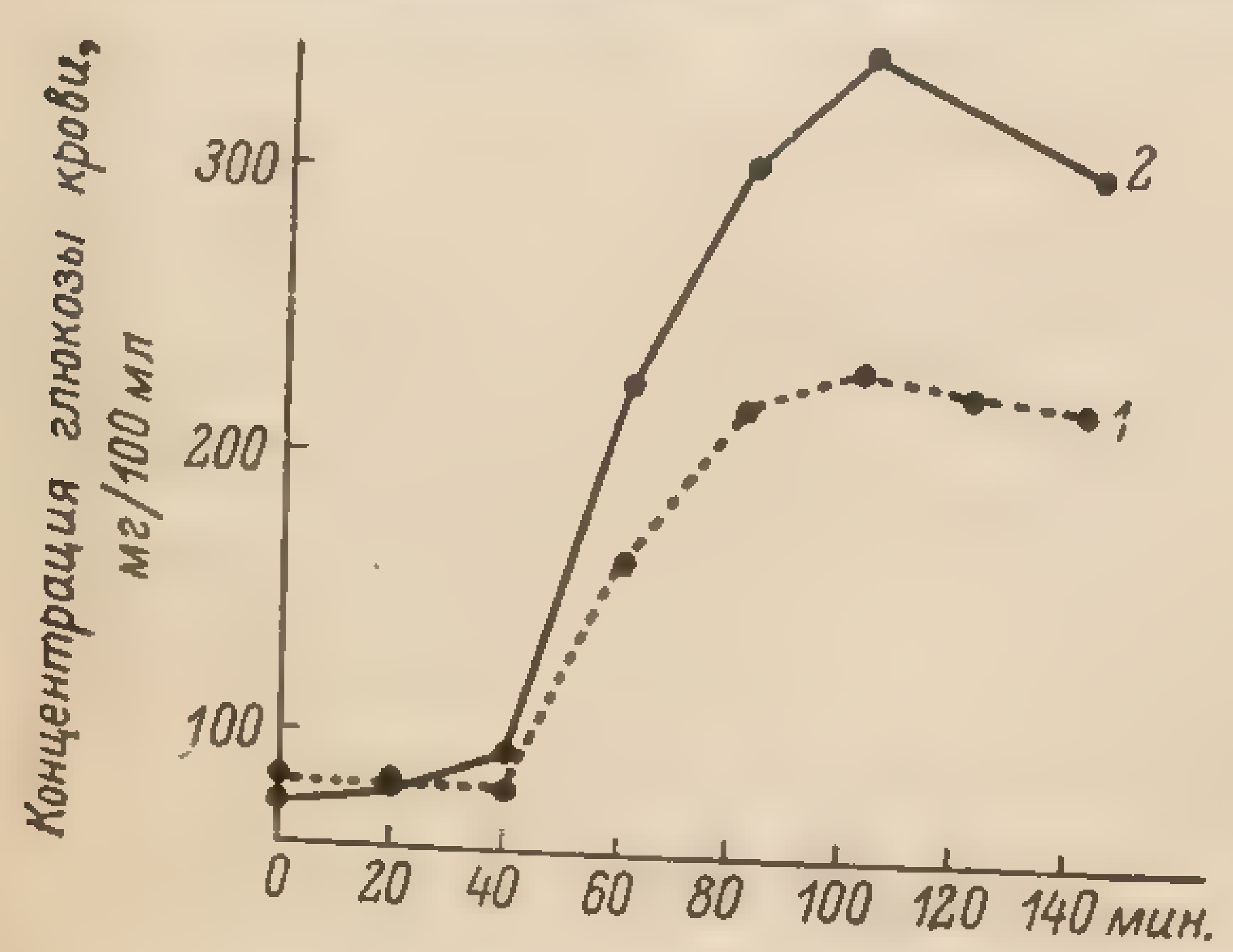
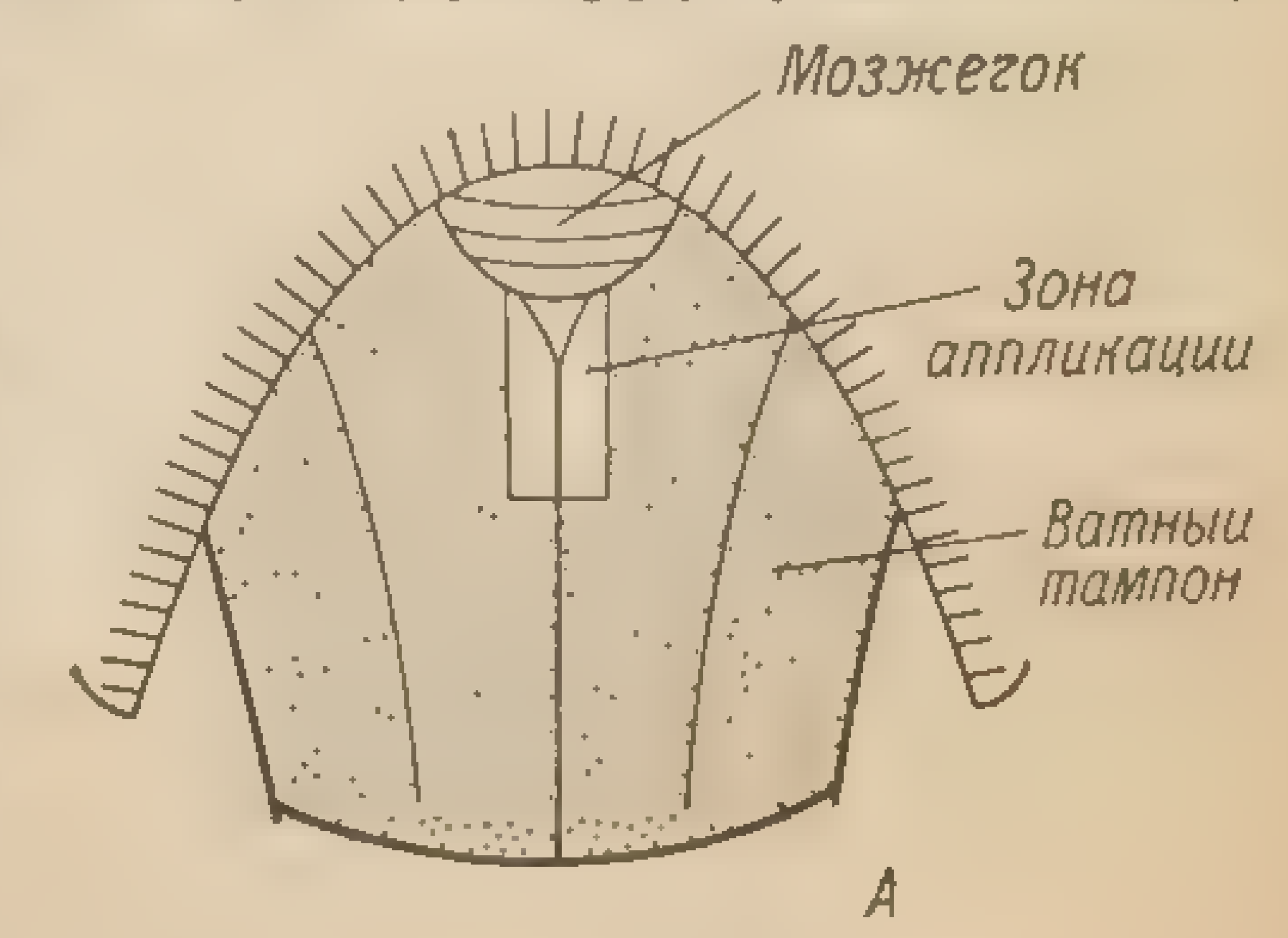


Рис. 18. Изменения концентрации глюкозы крови у двух кошек (под амиталовым наркозом) в ответ на внутривенное вливание 0.25 (*1*) и 0.5 мкг/мин. (*2*) адреналина, начатое на 40-й минуте и продолжавшееся в течение 50 мин. (по Sproull, неопубликованные данные).

введении адреналина, может быть действительно результатом абсорбции. Спроулл получил окончательное доказательство этой точки зрения, когда обнаружил, что двустороннее удаление чревных нервов мало действовало на гипергликемию, вызванную интрацистернальным введением адреналина. У большинства его кошек после этого гипергликемия развивалась лишь несколько медленнее. Это значит, что начальная фаза резкого повышения концентрации глюкозы в крови обусловливалась центральным механизмом.

Пожалуй, хорошо, что результаты, полученные на кошках, были сначала неправильно интерпретированы. Если бы с самого начала было известно, что гипергликемия была просто эффектом поглощенного адреналина, то можно было бы удовлетвориться тем, что у кошек адреналин легко всасывается из субарахноидального пространства, а не из мозговых полостей, хотя это само по себе уже является интересным наблюдением. Но мысль о том, что адреналин действует на структуры, достигаемые из субарахноидального пространства была слишком интригующей и вызовом, который трудно принять. Нужно было на внешней поверхности мозга найти, где расположены эти структуры, чувствительные к адреналину. Таким образом, начались поиски локализации этих структур, которые закончились обнаружением области, обладающей большой способностью поглощать адреналин.

Во-первых, Спроулл показал, что гипергликемия не возникала, когда некоторое количество адреналина, достаточное, чтобы вызвать эффект после инъекции в цистерну, наносилось на медиальный участок дорсальной поверхности мозгового ствола. Мысль заключалась в том, что адреналин мог действовать на *area postrema*. Эта структура в то время казалась подходящей для этого, так как уже было известно, что рвотная реакция, вызванная интравентрикулярным введением андреналина, наступает в результате действия адреналина на эту структуру (см. стр. 36). Спроулл обкладывал края и нижнюю часть вскрытой дорсальной поверхности мозгового ствола ватными тампонами, пропитанными физиологическим раствором, и капал раствор адреналина на обнаженную поверхность ствола, которая включала в себя *area postrema*. Схема *А* на рис. 19 показывает покрытые тампонами области. Адреналин не вызывал гипергликемии.



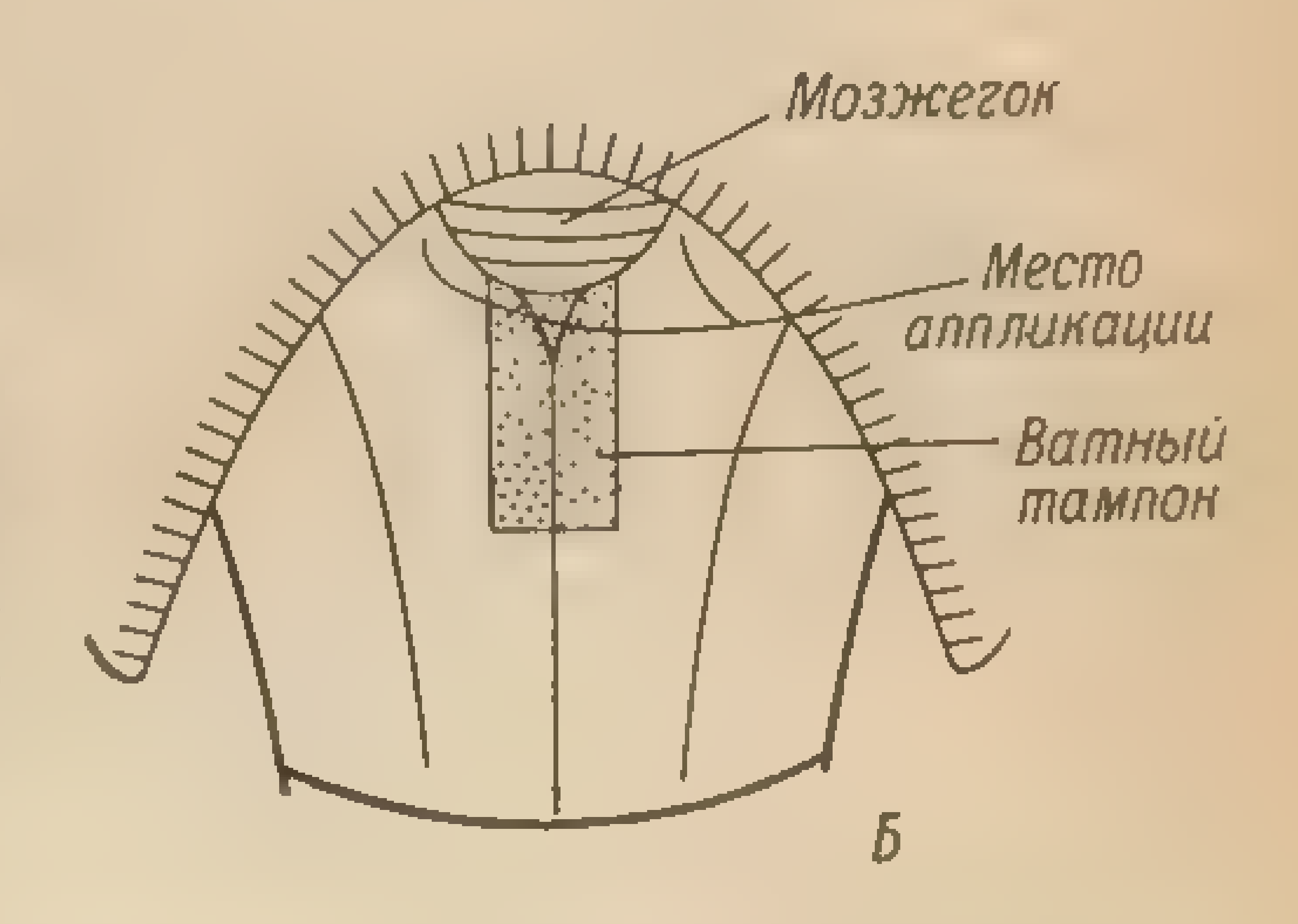


Рис. 19. Схемы вскрытой дорсальной поверхности мозгового ствола после широкого обнажения большой цистерны для иллюстрации применения адреналина в различных областях мозгового ствола. Пояснения в тексте (по Sproull, неопубликованные данные).

Затем он проделал обратную процедуру: покрыл тампонами медиальные части вскрытого продолговатого мозга, как показано на рис. 19, *Б*. Теперь, когда он капнул раствором адреналина на обе стороны, появилась типичная долго длящаяся гипергликемия. Но лучшие результаты были получены, когда он капнул раствором адреналина в углы между мозжечком и продолговатым мозгом.

После этого Спроулл захотел узнать, как распределяется адреналин при таком способе применения. Он использовал синьку Эванса вместо адреналина и обнаружил, что главный ток краски проходил вдоль углов между мозжечком и продолговатым мозгом вентрально к цистерне моста и затем рострально через *fossa interpeduncularis* в область вокруг виллизиева круга. Это предполагало, что поглощение адреналина происходило в некоторой части вентральной поверхности мозгового ствола. Поэтому к различным точкам вдоль этого пути прикладывалась критическая доза адреналина (25 мкг в 0.05 мл). При аппликациях адреналина,

начиная от цистерны моста и далее рострально было обнаружено, что адреналин вызывал максимальную гипергликемию, когда попадал в *fossa interpeduncularis;* но более рострально, из области *cisterna terminalis*, гипергликемию вызвать не удавалось. На рис. 20 показаны эти различные области, а также сильный гипергликемический эффект, полученный при инъекции через тонкую канюлю 25 мкг адреналина в *fossa interpeduncularis*, и, наоборот,

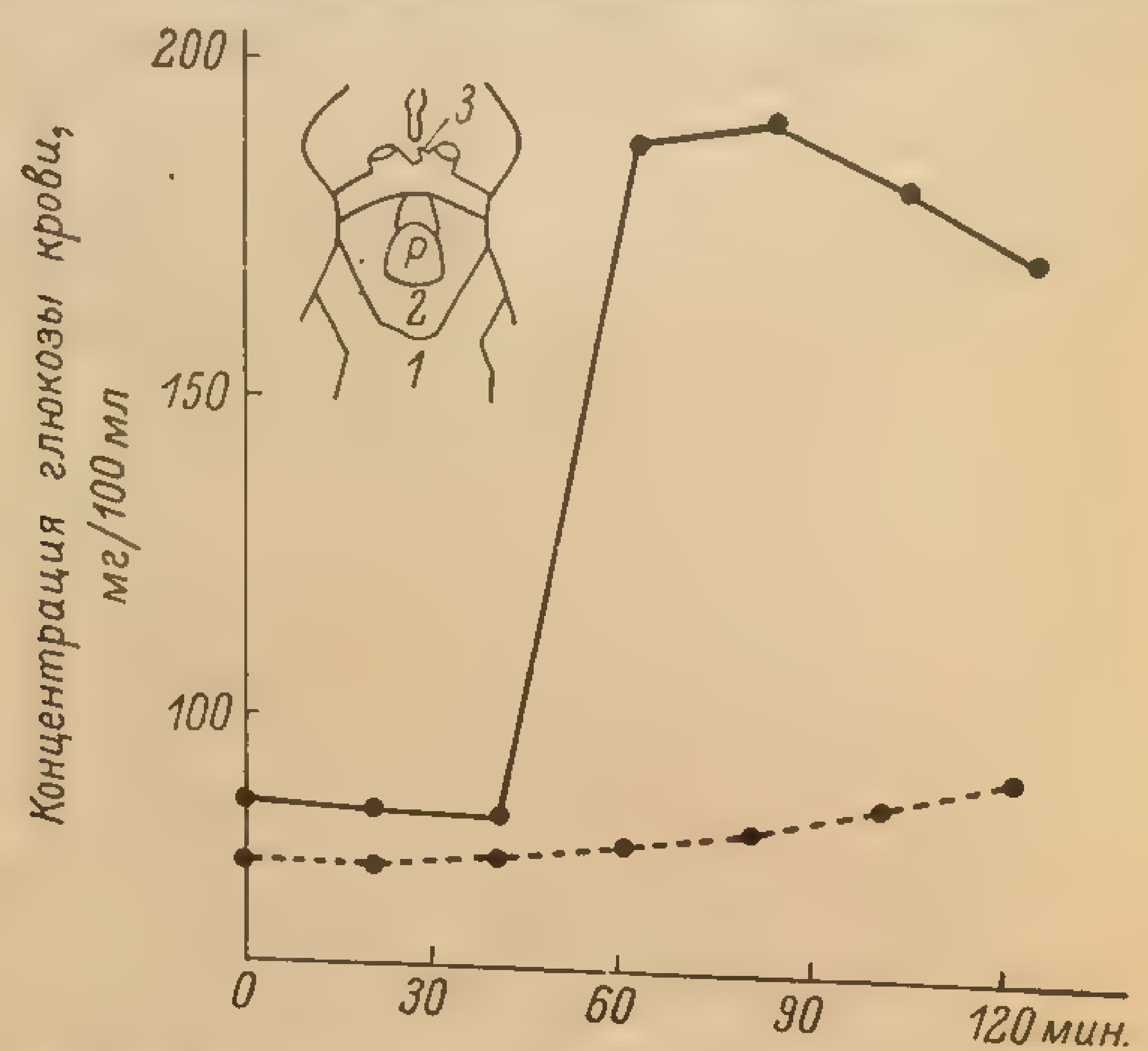


Рис. 20. Изменения концентрации глюкозы крови у двух кошек в ответ на введение 25 мкг адреналина в *fossa interpeduncularis* (*сплошная кривая*) и в *cisterna terminalis* (*прерывистая кривая*) (по Sproull, неопубликованные данные).

На схеме вентральной поверхности мозга показано расположение: *1* — *fossa interpeduncularis*, *2* — *cisterna terminalis*, *3* — *chiasma optici*, *P* — гипофиз.

отсутствие реакции при инъекции его в *cisterna terminalis*. Из *fossa interpeduncularis* адреналин распределяется вокруг серого бугра. Эта область очень богата сосудами, что может быть причиной быстрого всасывания адреналина. Было бы интересно знать, всасываются ли в кровь другие вещества, особенно сосудорасширяющие средства, введенные в большую цистерну из этой области, где находится основной поток циркулирующей спинномозговой жидкости.

Эксперименты с гистамином были проведены с определенной целью — изучить проблему поглощения. С самого начала было очевидно, что если бы всасывание вообще происходило из спинномозговой жидкости, то оно было бы довольно медленным, напоминающим всасывание из подкожной клетчатки или брюшной по-

лости. Поэтому нам требовалось вещество, которое при медленном, длительном всасывании в кровь производило бы характерный эффект, который мог быть измерен количественно. Таким веществом является гистамин с его характерным действием на кислотную секрецию желудка. Мы знаем, что для того, чтобы вызвать кислотную секрецию желудка, гистамин должен вводиться не в виде одномоментной внутривенной инъекции, а подкожно, внутримышечно или медленным внутривенным вливанием. Секре-

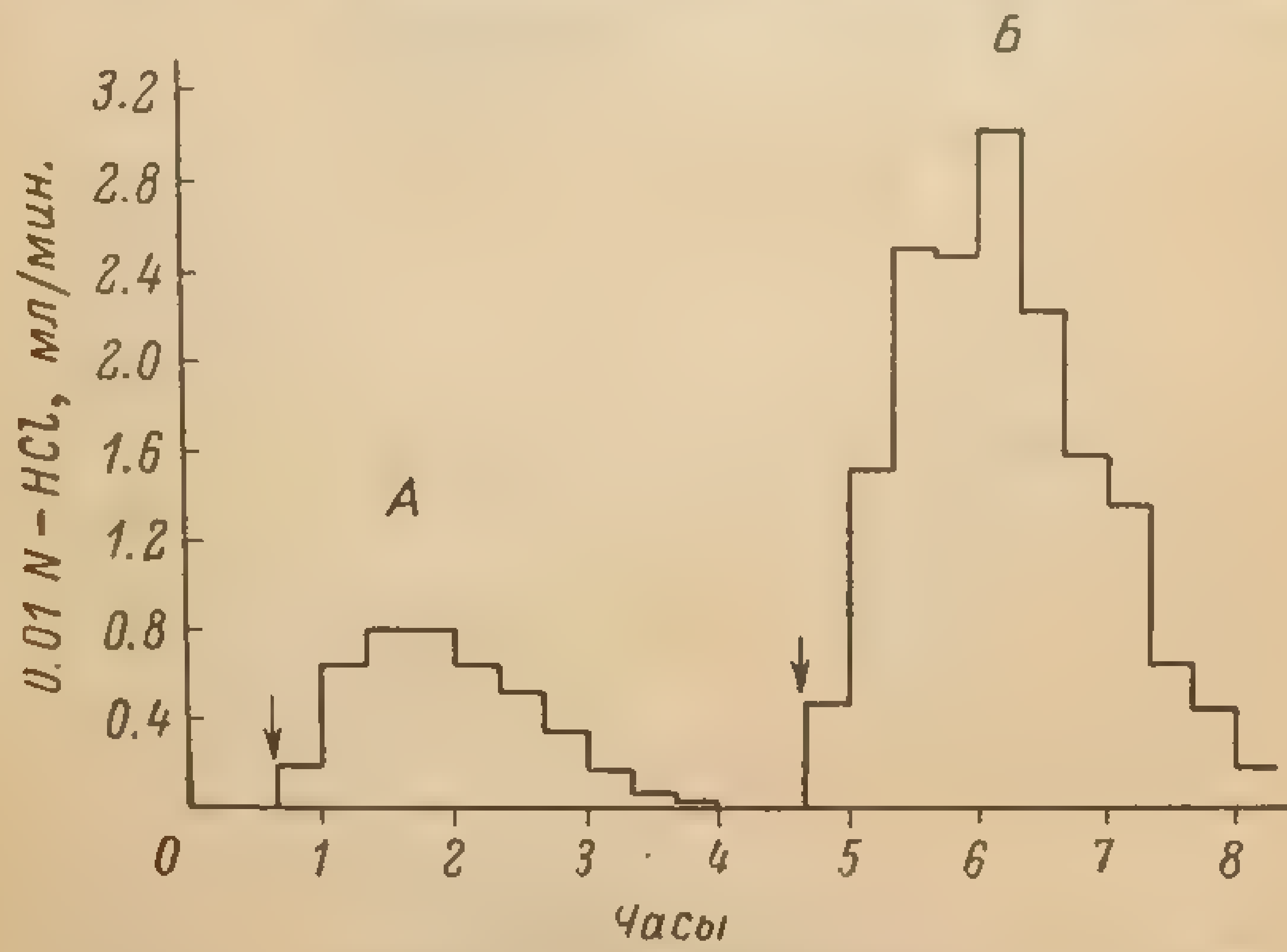


Рис. 21. Кислотная секреция желудка кошки под хлоралозовым наркозом (по Bhawe, 1958).

Сравнение секреции после введения 500 мкг гистамина через канюлю в боковой желудочек (*А*) и подкожной инъекции (*Б*). Моменты инъекции отмечены стрелками.

ция, вызванная внутривенным вливанием, колеблется соответственно количеству гистамина, введенному в 1 мин. Сравнивая такие градуированные ответы с секрецией, возникающей при всасывании гистамина из любой части тела, мы получаем данные о степени его поглощения.

Бейв (Bhawe, 1958) в опытах на наркотизированных кошках показал, что повышение желудочной секреции после интравентрикулярного введения гистамина является следствием всасывания этого вещества. Он также получил первое указание на степень его поглощения, сравнивая на одной и той же кошке секрецию, вызванную интравентрикулярным и подкожным введением гистамина.

Рис. 21 показывает, что секреция в случае *А*, вызванная 500 мкг гистамина, введенного через канюлю в латеральной желудочек, была меньше, чем в случае *Б*, когда та же доза гистамина была введена подкожно. Как показали другие эксперименты, она была даже меньше секреции, вызванной подкожным введе-

нием гистамина в дозе 250 мкг. Таким образом, степень поглощения гистамина из подкожной клетчатки по меньшей мере в два раза больше, чем из спинномозговой жидкости. Эти выводы относятся к большим дозам гистамина, но те же самые соотношения, кажется, подходят и для малых доз. Мы с Флейшгауэром обнаружили, что 10 мкг гистамина вызывает более сильную кислотную секрецию при подкожном введении, чем при интравентрикулярном. В последнем случае она едва заметна.

Сравнивая желудочную секрецию, вызванную интравентрикулярной инъекцией 500 мкг гистамина, с той, которая была получена в ответ на медленное внутривенное вливание, Бейв смог показать, что во время максимального поглощения в кровь всасывалось около 1.2 мкг гистамина в 1 мин. Другими словами, из введенных 500 мкг гистамина в кровообращение проникло в течение 1 часа меньше, чем 20%. Недавно Бейв и Кекре (Bhawe, Kekre, 1961) показали, что поглощение начинается в первые 2 мин. после интравентрикулярной инъекции гистамина.

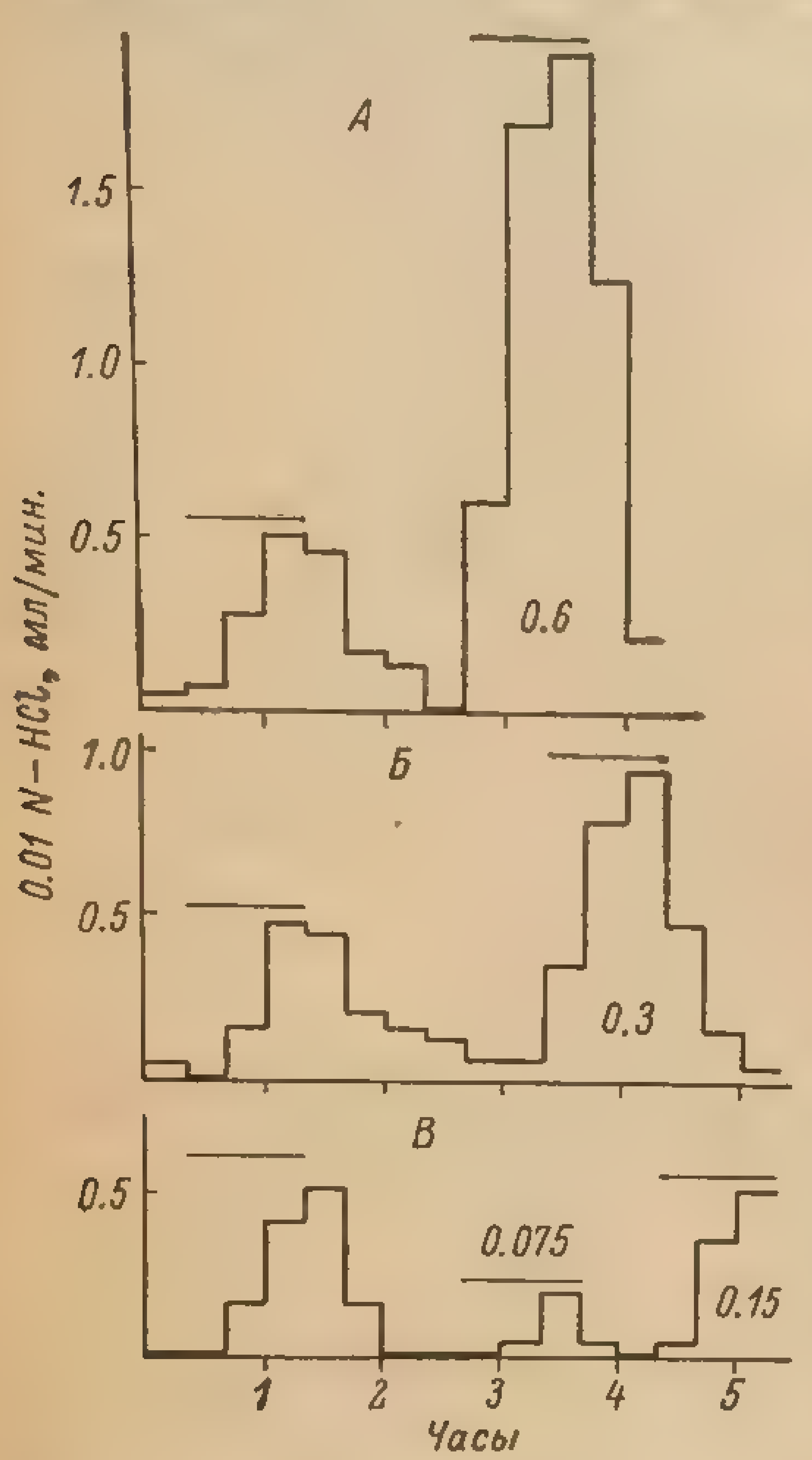


Рис. 22. Кислотная секреция желудка (*по оси ординат*) у трех кошек под пентобарбитоновым наркозом (по Draskoci et al., 1960).

Сравнение секреции, вызванной одночасовой перфузией мозговых желудочков раствором гистамина в концентрации 1 : 10000 со скоростью 0.1 мл/мин., с секрецией после одночасового внутривенного вливания гистамина 0.6 (кошка *А*), 0.3 (кошка *Б*) и 0.075 и 0.15 мкг/мин. (кошка *В*). *Горизонтальные линии* указывают на периоды перфузии желудочков и внутривенного вливания.

Следующий вопрос был посвящен выяснению, происходит ли всасывание в кровь из субарахноидального пространства или из мозговых желудочков. Оказалось, что оно происходит из обеих областей (Draskoci et al., 1960). По данным, представленным на рис. 22, можно судить, что всасывание происходит из мозговых желудочков, т. е. изнутри мозга. На этом рисунке даны результаты трех экспериментов на трех различных кошках. У каждой кошки латеральный желудочек перфузировался раствором гистамина в концентрации 1 : 10 000 в течение часа по 0.1 мл/мин.

Перфузия производилась через канюли с оттоком через водопровод мозга, так что гистамин не попадал в субарахноидальное пространство. Однако кислотная секреция желудка появилась. Когда секрецию сравнили с той, которая была получена в ответ на одночасовое внутривенное вливание 0.6, 0.3, 0.15 и 0.75 мкг/мин. гистамина, было обнаружено, что она была такой же, как и при вливании 0.15 мкг/мин. Это значит, что во время одночасовой перфузии мозговых желудочков в кровь попало меньше, чем

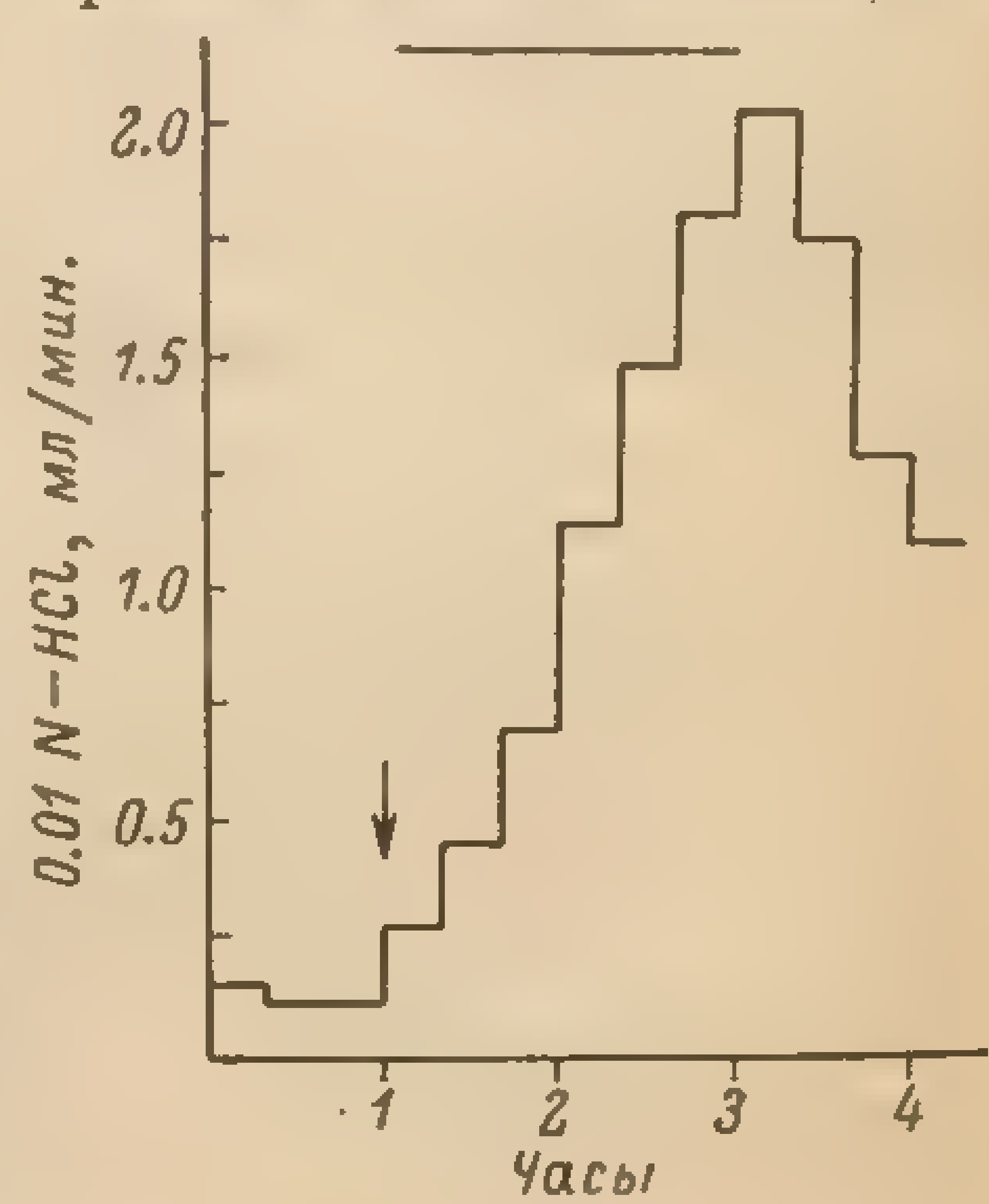


Рис. 23. Кислотная секреция желудка у кошки, наркотизированной пентобарбитоном при введении 500 мкг гистамина в большую цистерну (по Draskoci et al., 1960).

Стрелка указывает момент интрацистернального введения 0.5 мл раствора гистамина в концентрации 1 : 1000 со скоростью 0.1 мл/мин. в условиях, которые препятствовали проникновению гистамина в мозговые желудочки. Канюля в цистерне закрыта на 2 часа, что показано горизонтальной линией. Обозначения те же, что и на рис. 22.

10 мкг гистамина. В сходных экспериментах с перфузией мозговых желудочков, когда концентрацию гистамина увеличивали в 10 раз, степень поглощения равнялась 1.2 мкг/мин.

Из рис. 23 следует, что поглощение происходит также из субарахноидального пространства, т. е. с наружной поверхности мозга. Кислотная секреция желудка была вызвана у наркотизированных кошек введением 500 мкг гистамина в большую цистерну, в условиях, которые предотвращали попадание его в мозговые желудочки.

Хотя степень всасывания в кровь различных веществ, введенных в мозговые желудочки или субарахноидальное пространство, может быть неодинаковой, я думаю, что можно сделать следующие выводы. Всасывание, как причина эффекта, может исключаться, когда этот эффект отличается от наблюдаемого при внутривенном или подкожном введении. Когда наблюдаемые эффекты сходны, то их можно объяснить резорбтивным действием. Последнее можно исключить, если эффект устраняется при прерывании соответствующих нервных путей.

ЭФФЕКТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Интресным фактом является то, что проявление действия веществ очень широко и разнообразно. Ниже собраны эффекты, которые наблюдались в наших опытах. Три колонки разделены не строго. Первая колонка содержит все вегетативные эффекты, но также некоторые эффекты и рефлексы, идущие по соматическим двигательным нервам. Во второй колонке перечислены различные изменения двигательной активности, с которыми мы встречались, а также включены некоторые особенности, которые могут быть отнесены к третьей колонке. В третьей колонке перечислены различные изменения поведения, которые мы наблюдали или, вернее, те, которые нам казалось, что мы наблюдали.

Изменение артериального давления.
Сосудистые изменения.
Тахи- и брадикардия.
Синусовая аритмия.
Пилоэрекция.
Гипергликемия.
Зрачковые изменения.
Сокращение и расслабление мигательных перепонок.
Слюнотечение.
Слезотечение.
Дефекация. Мочеотделение.
Лизание. Глотание.
Жевание. Кусание.
Позывы к рвоте. Рвота.
Движения глаз.
Расширение и сужение глазной щели и спазм век.
Нистагм.
Учащение и урежение дыхания.
Прерывистое дыхание.
Затрудненное дыхание.

Нарушение мышечной координации.
Отсутствие реакций положения.
Атаксия. Мышечная слабость.
Тремор. Трепетание.
Исчезновение тремора.
Повышенная рефлекторная возбудимость.
Спастичность.
Прядание ушами. Контрактуры мимических мышц.
Моющие движения.
Царапание.
Круговые движения.
Мяукание, крик, рычание.
Атакующие слепые движения вперед.
Миоклонус.
Тонические и клонические судороги.
Изменения электрической активности мозга.
Сонное состояние. Судорожные разряды. Усиление вызванных ответов.
Разряды последействия.

Сонливость. Апатия.
Летаргия.
Отсутствие реакций.
Сон и снеподобные состояния.
Гиперфагия.
Анальгезия.
Кататонический ступор.
Игривость. Привязчивость.
Повышенная настороженность.
Волнение. Беспокойство.
Тревога.
Ложная ярость.
Ярость. Враждебность.
Стегание хвостом.
Страх. Опасение. Беспокойство.
Эрекция полового члена.
Внешний вид, указывающий на появление галлюцинаций.

Я начну с нистагма, рвоты и гипергликемии, т. е. эффектов, которые вызываются проникновением в мозг фармакологических веществ из различных областей, содержащих ликвор. Нистагм является следствием действия веществ на структуры третьего желудочка, а рвота — на структуры четвертого.

Затем я буду рассматривать некоторые эффекты из третьей колонки: кататонический ступор, сон и сноподобные состояния, гиперфагию — эффекты, вероятнее всего, вызванные действием на структуры в стенках третьего желудочка.

Наконец, я буду обсуждать некоторые изменения в двигательной активности: царапание, дрожание и его снятие, конвульсии и судорожные разряды. Я опишу эксперименты, в которых царапание вызывается действием на структуры из субарахноидального пространства, но укажу, что есть и другие места в стенках третьего желудочка, при действии веществ на которые в условиях внутрижелудочкового введения могут также возникать царапание и связанные с этим движения. Дрожание и его снятие являются результатом действия веществ на структуры третьего желудочка, т. е. гипоталамус, а появление судорожных разрядов — результат воздействия на структуры задней части латеральных желудочков, т. е. на структуры гиппокампа. Несколько вегетативных эффектов связаны с судорожной активностью и судорожными разрядами и поэтому будут обсуждаться в этой связи.

Нистагм

Нистагм наблюдался после интравентрикулярного введения баптина у кошек и барбитона* у кроликов. У этих животных нистагм такая постоянная реакция на интравентрикулярное введение барбитона (2 мг/кг), что Хассельблатт и Спроулл (Hasselblatt, Sproull, 1961) использовали его как ценное средство для проверки правильного положения канюли и проходимости отверстия Монро. Во время введения канюли в боковой желудочек кролика, канюля может иногда пробивать его основание и тогда отверстие канюли может находиться в субарахноидальном пространстве ниже затылочной доли. Если это произойдет, то инъекция барбитона не вызовет нистагма. То же самое происходит, если оттоку из латерального в третий желудочек препятствует старый кровяной тромб, который может образовываться через несколько дней после введения канюли. Эти данные исключают структуры, расположенные ниже выстилки внутренних стенок латерального желудочка, как место или, по меньшей мере, как единственное место действия барбитона, вызывающего нистагм. В таком случае можно предположить, что вещество действует на структуры промежуточного и среднего мозга, лежащие ниже

* Название препарата, принятое в СССР, — барбитал. (*Прим. ред.*).

выстилки внутренних стенок третьего желудочка и сильвиевого водопровода.

Хассельблатт и Спроулл обнаружили, что направление нистагма, вызванного барбитоном, изменялось при вращении головы кролика. Такой нистагм, по Лоренте де Но (Lorente de Nó, 1933), является ритмическим рефлексом, обусловленным лабиринтными стимулами положения. Известно также (Szentagothai, 1950), что многие рефлекторные дуги, проходящие через ретикулярную формацию, могут быть заторможены. Тогда эффекту барбитона можно приписать освобождение от этих тормозящих влияний благодаря угнетению структур ретикулярной формации промежуточного и среднего мозга. Это согласовалось бы с той точкой зрения, что атаксия и успокоение, следующие за интравентрикулярным введением барбитона (см. стр. 43), также являются следствием угнетения структур этих областей.

Рвота

У кошек отрыжка и рвота вызывается интравентрикулярным введением ряда весьма различных препаратов: адреналина, апоморфина, бантина, декаметония, гексаметония,* гистамина и пилокарпина. Места действия этих веществ, вызывающих рвотную реакцию, оказываются не одни и те же.

Мы обязаны Борисону и Уангу (Borison, Wang, 1953) своим знанием хеморецептивной пусковой зоны, area postrema, расположенной в дистальном конце четвертого желудочка, в продолговатом мозге. Борисон (Borison, 1959) обнаружил, что рвотная реакция на интравентрикулярное введение андреналина и апоморфина устраняется после удаления этой зоны. Указанные два вещества действуют на эту пусковую зону, вероятно, прямо, а не косвенно на структуры из третьего желудочка, расположенные более рострально. Эта точка зрения поддерживается недавними сведениями, полученными Борисоном и др. (Borison et al., 1960) и упомянутыми выше (стр. 9), о том, что эффективная доза апоморфина не вызывала рвоты, если вводилась интравентрикулярно в очень малом объеме, вследствие чего препарат не достигал четвертого желудочка. Эту точку зрения подтверждают также давние наблюдения Гетчера и Вейсса (Hatcher, Weiss, 1923) над тем, что у собак адреналин и апоморфин, нанесенные на дорсальную поверхность продолговатого мозга вызывают рвоту. Но результаты, полученные на собаках, не обязательно следует относить к кошкам, потому что у этих видов животных чувствительность к рвотным средствам различна.

Следует, однако, отметить, что удаление пусковой зоны у кошек не снимало, а только уменьшало рвоту, вызванную интра-

* Название препарата, принятое в СССР,— гексоний. *(Прим. ред.)*.

вентрикулярным введением пилокарпина. Поэтому можно предположить, что пилокарпин действует на структуры с базальной поверхности фронтальных долей после попадания в субарахноидальное пространство. Это объясняет необходимость внутрижелудочкового введения слишком большой дозы пилокарпина (1—2 мг), которая нужна для возникновения рвоты. Такой вывод основан на данных о наличии рвотной реакции при внутривенном введении пилокарпина, которая сохраняется после удаления пусковой зоны. Место действия пилокарпина может быть локализовано на базальной поверхности фронтальных долей коры (Borison et al., 1956).

Гипергликемия

Гипергликемия, вызванная интравентрикулярным и интрацистернальным введением андреналина, у кроликов, кошек и собак обсуждалась в разделе о поступлении в кровь, так как она объясняется периферическим действием поглощенного адреналина. Возможно, что у кошек центральное действие мало участвует в этом, объясняя лишь часть начальной фазы крутого подъема концентрации глюкозы в крови, который следует за интрацистернальным введением адреналина.

Однако гипергликемия центрального происхождения может быть вызвана барбитоном. Хассельблатт и Спроулл (Hasselblatt, Sproull, 1961) обнаружили, что у кроликов интравентрикулярная инъекция небольшого количества барбитона вызывает длительную гипергликемию, которая является центральным эффектом, реализующимся через симпатическую нервную систему. На рис. 17, *Б* (стр. 27) показано, как действует на концентрацию сахара в крови интравентрикулярная инъекция барбитона в дозе 2 мг/кг до и после перерезки обоих чревных нервов. Сильная гипергликемическая реакция отсутствует после двухсторонней спланхэктомии, которая, как видно на рис. 17, *А*, не препятствует развитию гипергликемии, вызванной интравентрикулярным введением адреналина.

Кататонический ступор

Из работ Гесса, Мэгуна, Моруцци и их сотрудников мы знаем, что структуры, связанные с изменением состояния бодрствования, расположены близко к выстилке стенок третьего желудочка вблизи от средней линии и верхнего конца сильвиева водопровода.

Поэтому не удивительно, что вещества, введенные интравентрикулярно, должны влиять на состояние бодрствования или сознания. Два состояния — кататония и наркоз со сноподобными явлениями, которые вызываются интравентрикулярными инъекциями различных веществ, — будут обсуждаться отдельно.

Де Йонг (Jong, 1945) перечисляет некоторые вещества, вызывающие кататонию или каталепсию у животных. Одним из них,

наиболее часто связываемым с этим состоянием, является бульбокапнин. Чтобы вызвать кататонический эффект, требуется ввести кошкам внутримышечно 20—30 мг/кг бульбокапнина. Но при интравентрикулярном введении он дает тот же эффект в дозе 1 мг, т. е. меньше чем 0.5 мг/кг. При интравентрикулярном введении еще меньших доз (100—200 мкг) он не вызывает кататонического ступора, но в этом случае возникают кратковременные изменения поведенческого характера. Кошка становится злобной и при приближении к ней наносит сильные удары одной или обеими передними лапами, шипит, оскаливая зубы, бьет хвостом (Feldberg, Sherwood, 1955).

Но первоначально мы наблюдали состояние кататонического оцепенения при интравентрикулярном введении антихолинэстеразных веществ — диизопропилфторфосфата (ДФП) * и эзерина. Кататоническое оцепенение являлось характерной реакцией на эти вещества, но оно появлялось довольно поздно (Feldberg, Sherwood, 1951a, 1954b). Первым признаком было интенсивное и энергичное чесание головы и морды, умывание передними лапами и энергичное лизание задних и передних лап. Создавалось впечатление сильного зуда или раздражения. Иногда чесание носило пароксизмальный характер. Этот эффект будет обсуждаться на стр. 53 в связи с описанием чесательных движений, вызванных местным нанесением веществ на верхнюю треть шейного отдела спинного мозга.

Когда после периода усиленного рефлекторного возбуждения и тремора развивалось кататоническое оцепенение, кошке можно было придавать различные неестественные положения, в которых она оставалась в течение нескольких минут. Например, когда ее передняя лапа отводилась и помещалась ей на спину, она не делала попытки сдвинуть лапу. На рис. 24 показаны некоторые позы, которые кошка сохраняла без напряжения. Например, если нижняя часть ее живота помещалась на нижней перекладине опрокинутого табурета, или она находилась в вертикальном положении с передними лапами на верхней перекладине, или ее помещали между двумя перекладинами, или между двумя табуретами, то кошка сохраняла эти положения на много минут. Тем не менее движения ее не были ослаблены. Она делала правильно координированный прыжок, когда ее подталкивали сзади. Признаки кататонии наблюдались и тогда, когда вводились интравентрикулярно большие дозы ацетилхолина.

Ступор и кататония встречаются при некоторых формах шизофрении. Интересно заметить, что в ходе реакций на введение антихолинэстеразных веществ возникают и другие характерные признаки этого психического заболевания. Когда ДФП начали применять при лечении тяжелой миастении, пациенты через некото-

* Название препарата, принятое в СССР, — ДФФ. *(Прим. ред.)*.

рое время стали отказываться от продолжения ежедневных внутримышечных инъекций этого препарата, потому что он вызывал у них кошмары, спутанность сознания и галлюцинации (Grob et al., 1947), а у шизофреников ДФП вызывал усиление психоза (Rowntree et al., 1950). Позже стало известно о сходных психических эффектах, особенно о появлении чрезмерной сонливости,





Рис. 24. Кататонический ступор, вызванный у кошки инъекцией 50 мкг ДФП через канюлю в латеральный мозговой желудочек (из фильма, по Feldberg, Sherwood, 1953).

кошмаров, спутанности сознания, после орального применения других фосфорорганических антихолинэстеразных препаратов (Grob, 1956; Holms, Gaon, 1956; Grob, Harvey, 1958).

Если кататония, наблюдаемая после интравентрикулярного введения ДФП, является результатом усиления холинергической нейронной активности и сохранения ацетилхолина от разрушения в структурах стенки желудочка, а такого вывода трудно избежать, то галлюцинации и другие явления, наблюдаемые у больных после применения ДФП, могут быть также следствием угнетения холинэстеразы. Но это не значит, что эти же явления, если они появляются у шизофреников без применения ДФП, также обусловлены избытком ацетилхолина. Самое большее, что

мы можем здесь допустить, это то, что они вызваны ослаблением функции нервных клеток, которые подвергались воздействию со стороны холинергических нейронов.

Следует подчеркнуть слова «ослабление функции нервных клеток», так как, по моему мнению, после введения ДФП неразрушенный ацетилхолин действует не возбуждая нервные клетки, а ослабляя их функцию, парализуя их, или, если быть более точными, вызывая синаптическую блокаду или фармакологическое повреждение. Можно изложить три аргумента в пользу этой точки зрения.

1. Первый возник из опытов с повреждением. Основным методом получения синдрома кататонии у животных, помимо фармакологических средств, является повреждение верхней части мозгового ствола. Вызвать кататонию электрической стимуляцией какой бы то ни было части головного мозга, по-видимому, невозможно. Поэтому парализующее действие ацетилхолина, вызывающего прерывание специфических нервных путей, можно, по-видимому, рассматривать как некий вид фармакологического повреждения, что согласуется с результатами опытов с повреждением.

2. Существует аналогия в действии ДФП и ацетилхолина на передачу импульсов в скелетной мышце (Brown et al., 1948). В присутствии ДФП возбуждающее действие ацетилхолина быстро превращается в парализующее. Наступает нервно-мышечная блокада, которая и определяет всю картину. Было показано, что сам ДФП не вызывает такого эффекта, но что он наблюдался при избытке ацетилхолина, выделяющегося в результате нервной импульсации или получаемого искусственно при внутриартериальном введении. Избыток ацетилхолина не только блокировал нервно-мышечную передачу, но также уменьшал возбудимость мышечных волокон. Если бы механизм действия ДФП был бы таким же и в центральных холинергических синапсах и если бы избыток неразрушенного ацетилхолина мог делать нервные клетки нечувствительными к его возбуждающему действию, а также уменьшить возбудимость клеток и нервных волокон, то можно было бы ожидать еще более сильную блокаду из-за продолжительной активности центральных нейронов.

3. В-третьих, парализующее действие объяснило бы, почему избыток ацетилхолина должен обладать таким же эффектом, как и антагонисты ацетилхолина. Известно, что атропин, антагонист ацетилхолина, вызывает у человека галлюцинации. Если бы галлюцинаторный эффект ДФП обусловливался парализующим эффектом избытка ацетилхолина, общим фактором в обоих случаях было бы прерывание специфических холинергических путей.

———

Наркоз и споподобные состояния

Какие фармакологические средства вызывают наркоз или сон при интравентрикулярном введении? Естественным и логичным подходом к этой проблеме было бы прежде всего изучение обычных наркотических и снотворных средств. Совместно с Шервудом (Feldberg, Sherwood, 1954а, 1957) мы обнаружили три веще-






Рис. 25. Состояние, подобное наркозу, вызванное у кошки инъекцией 50 мкг адреналина через канюлю в латеральный мозговой желудочек (примерно через 1/2 часа после инъекции; из фильма, по Feldberg, Sherwood, 1953).

ства, которые вызывали наркоз или споподобные состояния при интравентрикулярном их введении. Ими являлись адреналин, норадреналин и хлористый кальций. Это наблюдение не было новым, потому что наркотический или снотворный эффект этих веществ, как мы позже обнаружили, был описан до нас (Bass, 1914; Marinesko et al., 1929; Leimdorfer, Metzner, 1949; Leimdorfer, 1950).

Кадры из нашего фильма на рис. 25 показывают состояние, вызванное у кошки через полчаса после интравентрикулярного введения 50 мкг адреналина. Кошка не сопротивлялась, когда

ее поворачивали на спину или поднимали за задние или передние лапы. Глаза ее большую часть времени были закрыты, но когда ее беспокоили, она открывала, вероятно, невидящие глаза. Если она и реагировала на уколы булавкой, то очень слабо. Ее состояние напоминало легкий наркоз.

Галей и Маккормик (Haley, McCormick, 1957) наблюдали такое же состояние у мышей после интравентрикулярного введения 1 мкг адреналина, а Рейттер (Reitter, 1957) с помощью интрацистернальной инъекции 0.5 мг/кг адреналина вызывал у собак наркоз, достаточно глубокий для того, чтобы можно было производить хирургические операции. Во время наркоза в ЭЭГ собаки преобладали медленные высоковольтные волны, типичные для состояния сна.

Если основной точкой приложения действия адреналина для возникновения такого состояния являются структуры промежуточного мозга, составляющие стенки третьего желудочка, и структуры среднего мозга, образующие ростральные части сильвиевого водопровода, то введенный интрацистернально адреналин, по-видимому, должен проникать из субарахноидального пространства через четвертый желудочек в третий, хотя у собак, как и у кошек, кажется, нет отверстия Мажанди. Однако Хэмперл и Хеллер (Hamperl, Heller, 1933) показали, что через 2 мин. после интрацистернального введения туши некоторое количество ее уже появляется в эпендиме третьего желудочка.

Внутривенное вливание адреналина оказывает противоположное действие — оно вызывает пробуждение. Как связать снотворное действие адреналина, введенного интравентрикулярно, с пробуждением, вызываемым внутривенным введением малых доз адреналина, воздействующего на ретикулярную активирующую систему (Bonvallet et al., 1955)? По-видимому, пробуждение не является результатом прямого действия адреналина на ретикулярную активирующую систему, потому что этот эффект отсутствует, когда адреналин вводится в мозговое кровообращение через сонную артерию или через артерии мозга (Longo, Silvestrini, 1957; Mantegazzini et al., 1959). В этой связи стоит упомянуть, что у 3—10-дневных цыплят, у которых, вероятно, гемато-энцефалический барьер еще не развился, внутривенное введение адреналина дает снотворный эффект (Zaimis, 1960).

Адреналин, норадреналин и хлористый кальций не являются ни наркотическими, ни снотворными средствами. Поэтому мы задались вопросом, что произойдет, если наркотические или снотворные средства ввести интравентрикулярно в таких дозах, которые не повлияли бы на бодрствование при внутривенном их введении. Мы обнаружили, что при интравентрикулярном введении нескольких миллиграммов хлоралозы, хлорала, пентобарбитона или хлористого магния у кошек возникает состояние, сходное с наркозом (Feldberg, 1957, 1959). Позже Хассельблатт и Спроулл

(Hasselblatt, Sproull, 1961) обнаружили то же самое на кроликах при введении барбитона, а мы с Уатоном (Feldberg, Waton, 1961) — при введении хлоралозы (4.5 мг/кг) у собак. Глубина наркоза была такова, что животных можно было повернуть на бок или на спину, и они оставались в таком положении. У кошек выдвигались мигательные перепонки, зрачки становились узкими и щелеобразными, глаза большей частью были закрыты. Дыхание было медленным, иногда очень медленным.

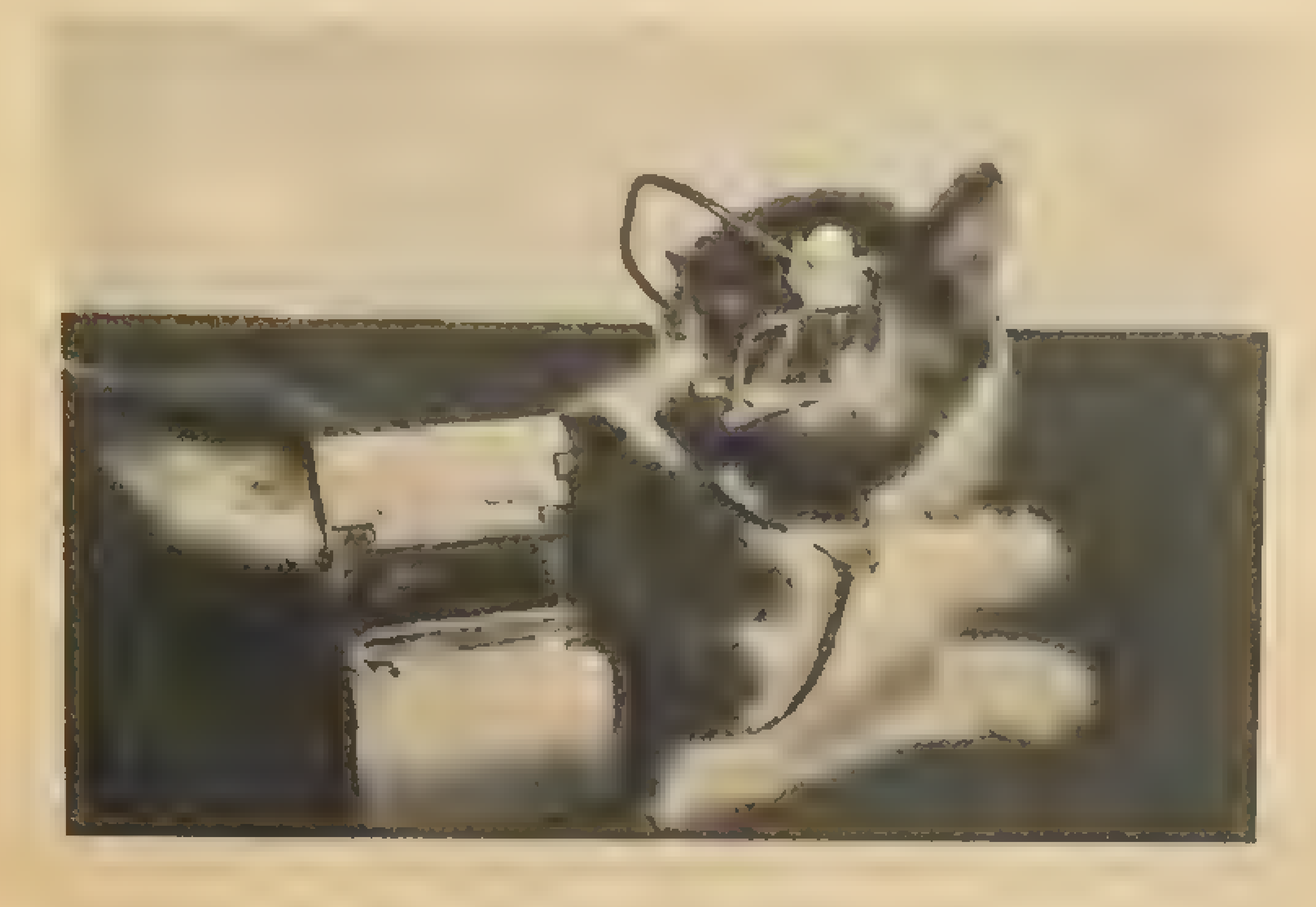


Рис. 26. Радиопередатчик, сконструированный Гольдом и Малькольмом, укрепленный с помощью ремня на кошке (по Malcolm, 1958).

К этому можно добавить, что каждое вещество способно произвести специфические эффекты, которые видны также при внутривенном введении. Например, отличительной чертой хлоралозового наркоза, наступающего при внутривенном введении препарата, является состояние повышенной возбудимости. Легкий удар по лапе наркотизированной кошки вызывает сильное подергивание всей ноги, а сильный шум или стук по операционному столу могут вызвать судорожный припадок. Такая же повышенная возбудимость обнаруживается и после интравентрикулярного введения хлоралозы. Она настолько выражена, что на кошке в таком состоянии трудно производить операцию. Поскольку перевозбуждение наступает при интравентрикулярном введении хлоралозы, можно предположить, что появление его после внутривенного введения хлоралозы не связано с корковым эффектом, как это иногда принимается.

Интравентрикулярное введение хлоралозы также вызывает синхронизацию ЭЭГ — высокоамплитудные медленные волны и веретенообразные вспышки, которые так характерны для сна и наркоза.

На рис. 26 изображен маленький радиопередатчик, который кошка может носить на спине без видимого неудобства. Через просверленное отверстие в верхние слои коры был введен микроэлектрод. Электрод соединялся с передатчиком, и ЭЭГ передавалась в другую комнату и регистрировалась. У кошки была также

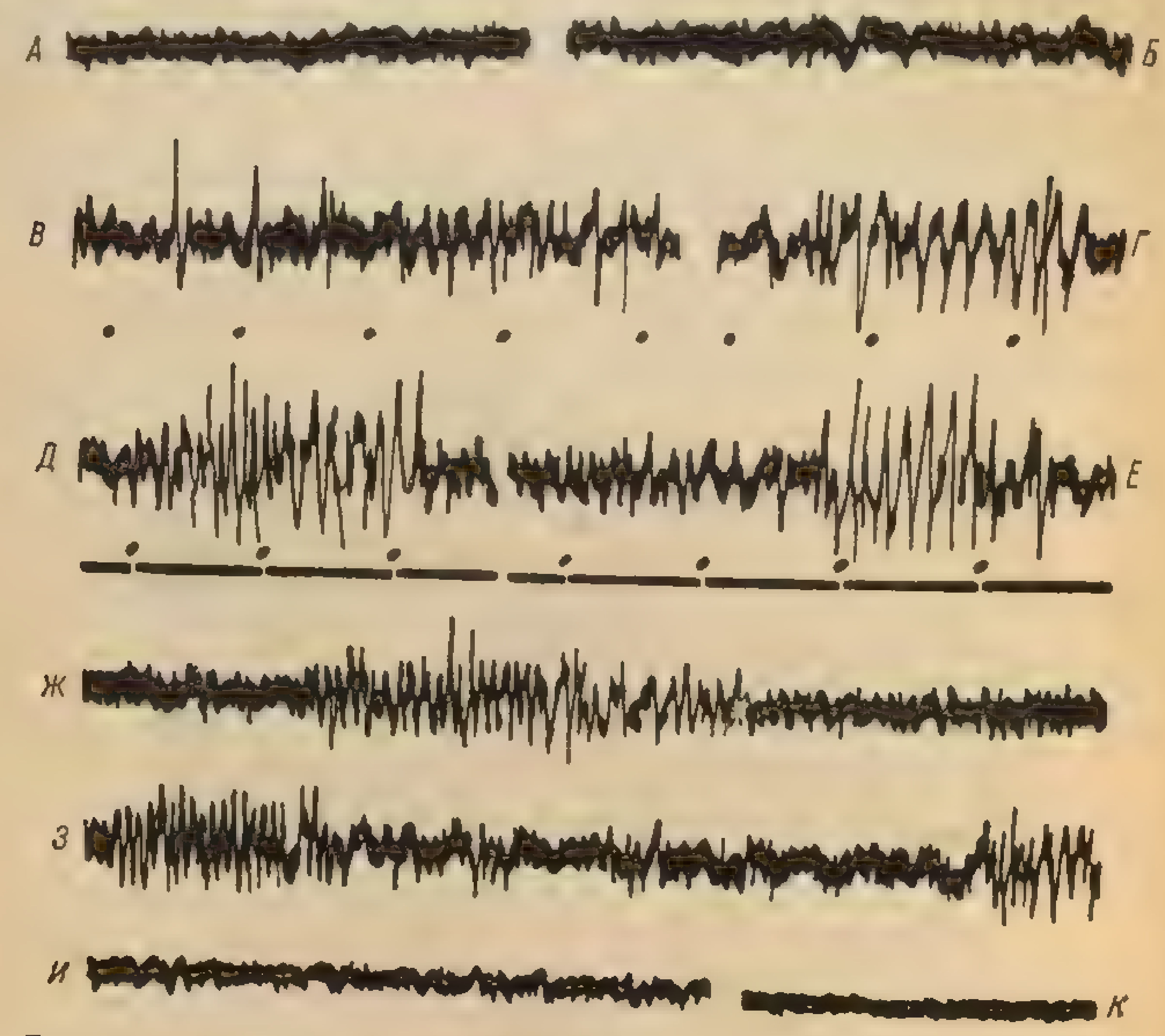


Рис. 27. Запись активности в верхнем слое коры головного мозга кошки, сделанная микроэлектродом и переданная с помощью радиопередатчика, показанного на рис. 26 (по Feldberg, Malcolm, 1959).

А — уровень шума, *Б* — ЭЭГ перед инъекцией и *В—К* в различное время после инъекции 2.4 мг хлоралозы через канюлю в латеральный мозговой желудочек кошки весом 3 кг (подробности в тексте). Отметка времени — 1 сек.

вживлена канюля для интравентрикулярных инъекций. Влияние внутрижелудочковой инъекции 2.4 мг хлоралозы на ЭЭГ показано на рис. 27. На отрезке *А* представлен уровень шума передатчика, когда он не связан с электродом. На отрезке *Б* изображена полностью десинхронизированная ЭЭГ пробуждающейся кошки. Отрезки от *В* до *Ж* зарегистрированы через 10, 20, 40, 60 и 70 мин. после инъекции. На ЭЭГ видны вспышки типичных высокоамплитудных волн. В это время кошку нельзя было привести в полное бодрствование. Записи *З* и *И* сделаны примерно через 2 часа, а *К* — через 4 часа после инъекции, когда кошка уже не спала. ЭЭГ снова полностью десинхронизирована.

Гиперфагия

Часто первым эффектом, который вызывали снотворные и наркотические вещества, когда они вводились интравентрикулярно, была гиперфагия, сопровождаемая или сменяемая атаксией. То же происходило, когда кошки оправлялись от сна или наркоза. Эффект наблюдался даже от таких доз хлоралозы, которые не могли вызвать сон или наркоз, например, при введении 0.2 мг хлоралозы. Эта картина была всегда достаточно четкой. Сразу после инъекции, когда кошку возвращали в ее клетку, она бросалась к миске с мясом, качаясь и спотыкаясь, если была уже в состоянии атаксии, а затем, так как она не могла ни сидеть, ни стоять, ложилась на живот и, тряся и качая головой, жадно пожирала все мясо из миски. Иногда еще во время еды кошку охватывал сон, и ее голова валилась прямо в миску с мясом или на ее край. Одна кошка сразу после интравентрикулярного введения 2 мг хлоралозы начала ползти к миске с мясом, но только успела сунуть голову в миску, как тотчас же заснула.

Если кошкам предлагали и мясо, и молоко, они обычно шли к мясу, только некоторые предпочитали молоко. Иногда они вынужденно кусали и грызли несъедобные предметы — предложенный карандаш, кусок дерева, лежащий в клетке, или, реже, укрепленные на животных электроды.

Мы совместно с Уатоном наблюдали тот же эффект у собак. Предварительно хорошо накормленная собака весом в 14 кг съела 1 кг мяса в первые 7 мин. после интравентрикулярной инъекции 4.5 мг хлоралозы; в течение последующих 12 мин., уже находясь в состоянии сильной атаксии, она съела еще 3/4 кг мяса, прежде чем наступил наркоз. Когда собака выходила из состояния наркоза, она снова начала есть, будучи еще в состоянии сильной атаксии.

Как объяснить эту гиперфагию? Ответ может дать схема на рис. 28. Это схема поперечного среза ствола мозга крысы, взятая из работы Ананда и Бробека (Anand, Brobeck, 1951). У крыс, то же самое относится и к кошкам, небольшие двухсторонние электролитические разрушения вблизи стенки гипоталамуса (рис. 28, *I*) ведут к гиперфагии. С другой стороны, повреждения, нанесенные более латерально (рис. 28, *II*), тормозят прием пищи: животных приходится кормить через зонд. Согласно Ананду и Бробеку, латеральные области должны рассматриваться как действительные пищевые центры, ответственные за центральную реакцию голода и побуждение к еде, поскольку вентромедиальные ядра оказывают тормозящее влияние на эти пищевые центры.

При интравентрикулярном введении наркотические средства, вероятно, сталкиваются с этими расположенными медиально ядрами, и «наркотизируя» их, устраняют тормозящий контроль над

пищевым центром, вызывая тем самым побуждение к еде. Кроме того, вещества имеют возможность воздействовать из латеральных желудочков на миндалевидные ядра, так как разрушения в этой зоне вызывают гиперфагию (Green et al., 1957).

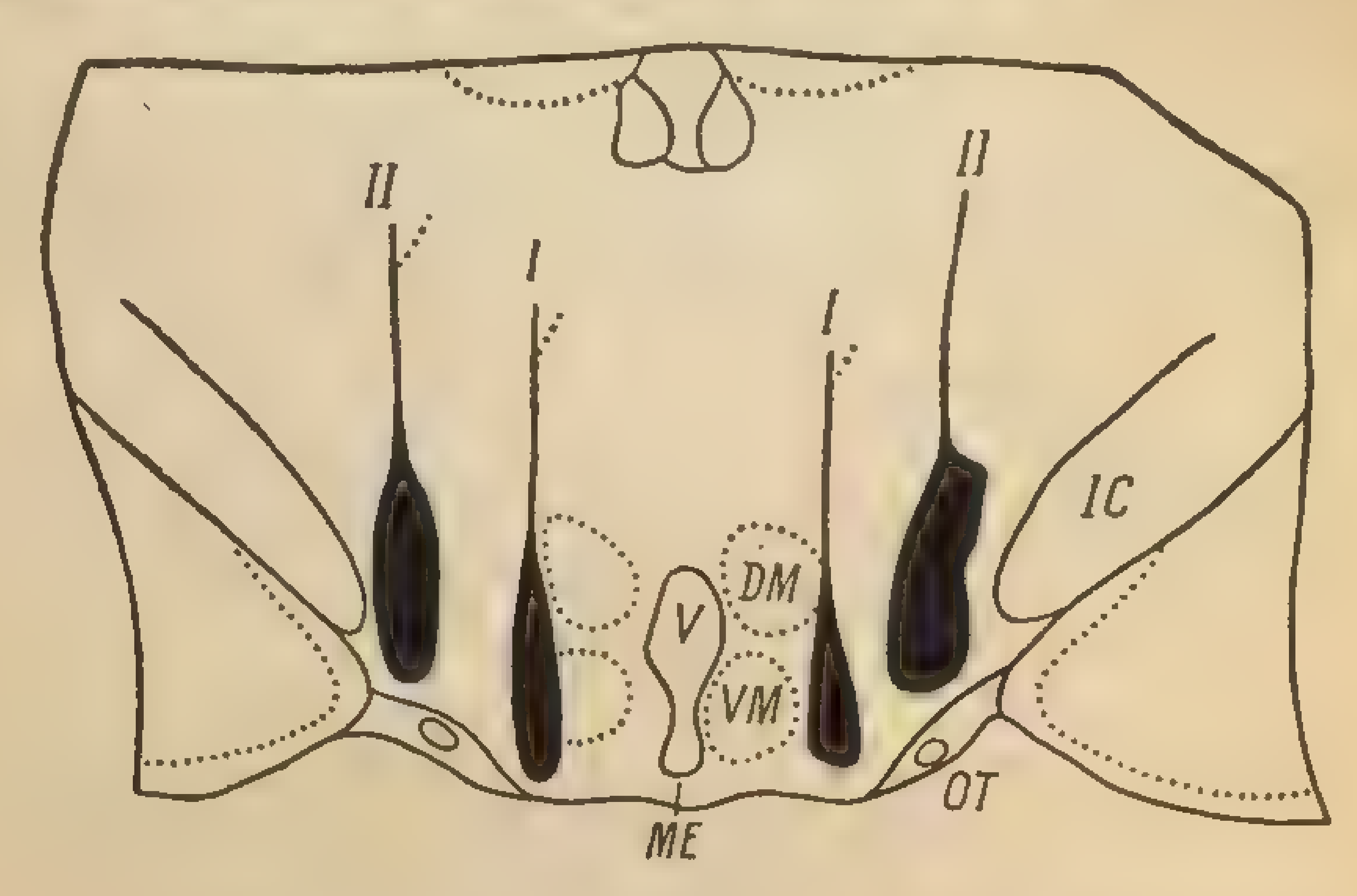


Рис. 28. Схема поперечного сечения мозгового ствола крысы (по Anand, Brobeck, 1951).

Черным показаны зоны электролитического повреждения в гипоталамусе и дорсальные проекции электродных путей. Медиальные повреждения (*I*) вызывали гиперфагию и ожирение, латеральные повреждения (*II*) — торможение приема пищи. *V* — третий желудочек, *ME* — срединное возвышение, *OT* — зрительный тракт, *IC* — внутренняя капсула, *DM* — дорсомедиальные ядра и *VM* — вентромедиальные ядра гипоталамуса.

Гиперфагия, очевидно, может иметь место и тогда, когда наркотические средства попадают в мозг из кровеносной системы при условии, что наркоз не наступает слишком быстро. По крайней мере это происходило у кошек при введении хлоралозы в субнаркотических дозах (Feldberg, 1959).

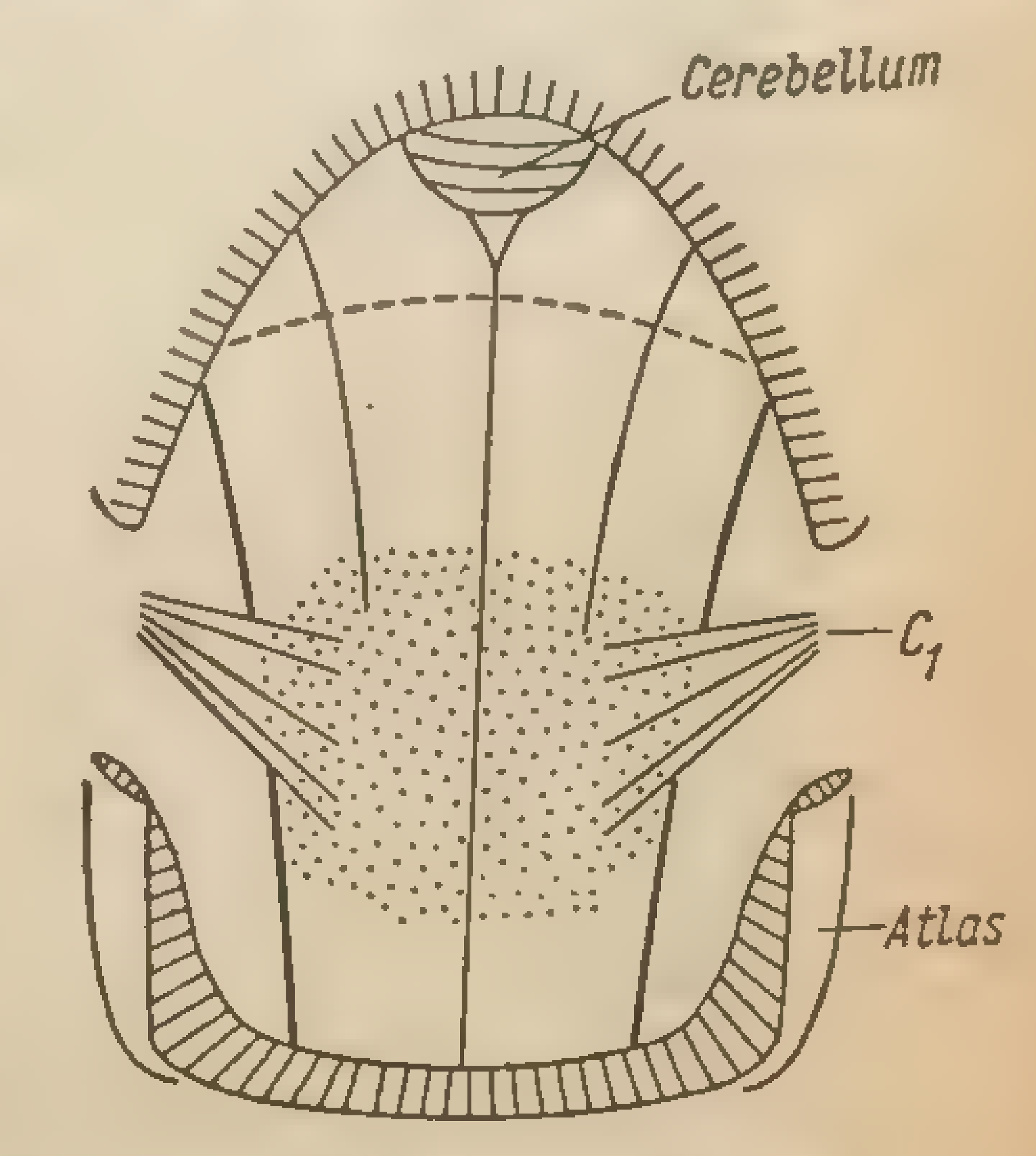
Чесательные движения

Первая фраза из работы Фельдберга и Флейшгауэра (Feldberg, Fleischhauer, 1960b), в которой мы описали чесательные движения, гласит: «Настоящие эксперименты дают описание чесательных движений, вызванных не рефлекторно, а действием веществ при местном нанесении их на верхнюю треть шейного отдела спинного мозга». Мы хотели доказать, что чесание вызывается не рефлекторно, а веществами, примененными локально на верхнюю треть шейного отдела спинного мозга.

Опыты были проведены с двумя веществами: бромофеноловой синькой и тубокурарином. Большинство опытов проводилось с тубокурарином. На рис. 29 представлена схема обнаженной дорсальной поверхности верхней трети шейного отдела спинного мозга кошки. При нанесении вещества на область на уровне C_1 (на

рисунке покрыта пунктиром) мы получили чесательные движения. Кошки были наркотизированы пентобарбитоном. Наркотическое средство упомянуто потому, что на фоне хлоралозы такой эффект не наблюдался.

Тубокурарин в 0.1—0.01%-м растворе наносился на эту область с помощью ватного тампона. При этом наблюдались энергичные чесательные движения задних лап, связанные с изменением положения: кошка принимала такую позу, в которой она обычно чешет у себя за ухом. Передние лапы выполняли движения, которые напоминали те, которые кошка производит, умывая морду. Позже мы обнаружили, что область, из которой вызываются такие движения, простирается до уровня C_2. На этом нижнем уровне оказались эффективными только более высокие концентрации тубокурарина (Domer, Feldberg, 1960a).



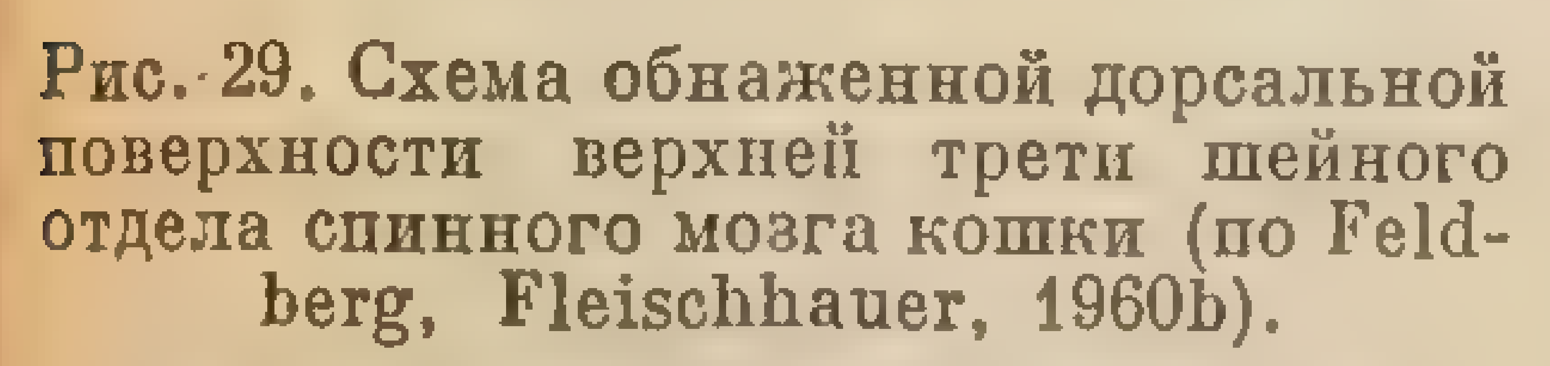


Рис. 29. Схема обнаженной дорсальной поверхности верхней трети шейного отдела спинного мозга кошки (по Feldberg, Fleischhauer, 1960b).

C_1 — первые шейные задние корешки. *Точками* отмечена зона, при нанесении на которую тубокурарина и бромофеноловой синьки возникали чесательные движения. *Прерывистая линия* указывает на уровень поперечного сечения мозгового ствола, которое не устраняло эффекта.

Чесательные движения задних лап могли быть легко зарегистрированы на закопченном барабане при помощи изометрического рычажка, прикрепленного к сухожилию *m. tibialis anterior*. Следующие четыре рисунка показывают некоторые характерные особенности этих движений.

1. Если тубокурарин или бромофеноловая синька наносятся на одну сторону мозга, то чесательные движения возникают только на этой стороне. Они происходят в виде отдельных вспышек сильных ритмических ударов. В опытах, представленных на рис. 30, тубокурарин наносился на правую сторону мозга. Как видно из записи, движения левой лапы отсутствуют, но есть три вспышки чесательных движений правой лапы. Последний разряд записывался на быстро движущемся барабане.

2. Если тубокурарин или бромофеноловая синька наносятся на обе стороны мозга, то вспышки чесательных движений наблюдаются у обеих лап, но не синхронно, а попеременно (рис. 31). Когда начинается движение одной лапы, активность другой прекращается. Чтобы это проиллюстрировать, начало движения левой лапы на обеих записях обозначается маленькими стрелками.

3. То, что эти вспышки движений действительно являются чесательными, вытекает не только из наблюдаемого сходства с натуральными, но также из данных о том, что в подпороговых дозах тубокурарин облегчает возникновение чесательного рефлекса, например, когда он вызывается потиранием ушной раковины. Шеррингтон (Sherrington, 1908) на децеребрированных кошках установил, что потирание ушной раковины регулярно вызывает



Рис. 30. Записи сокращений левой (*Л*) и правой (*П*) передних большеберцовых мышц кошки, децеребрированной под пентобарбиталовым наркозом (по Feldberg, Fleischhauer, 1960b).

Видны три приступа чесательных движений в правой мышце через несколько минут после аппликации 0.1%-го раствора тубокурарина на правую половину вскрытой дорсальной поверхности верхней трети шейного отдела спинного мозга на уровне C_1. Справа — калибровка натяжения в граммах. Отметка времени — 10 сек.



чесательный рефлекс. В наших экспериментах на наркотизированных, а также децеребрированных кошках потирание уха до применения тубокурарина было неэффективным. Только иногда оно вызывало чесательный рефлекс в течение короткого времени и только после вскрытия верхнего отдела шейной части спинного мозга. Это непостоянство может быть объяснено особенностями постановки опытов. В наших опытах голова кошки была закреплена с помощью ушных держателей, которые производили постоянное раздражение. Возможно, что этот стимул подавлял чесательный рефлекс, вызванный одним из двух способов: либо он сам способен вызывать чесательный рефлекс, который адаптируется, либо это стимул такого рода, что он сам по себе тормозит рефлекс чесания. Запись (рис. 32) была получена в опыте через несколько минут после того, как тубокурарин был удален с поверхности мозга и вся спонтанная активность прекратилась.

Потирание ушных раковин, которое перед применением тубокурарина было неэффективным, вызывало рефлекс чесания: потирание левой раковины — рефлекс левой лапы, потирание правой раковины — рефлекс правой лапы.

4. Хотя чесательные движения, вызванные тубокурарином, происходили при пентобарбитоновом наркозе, сам наркотик очень

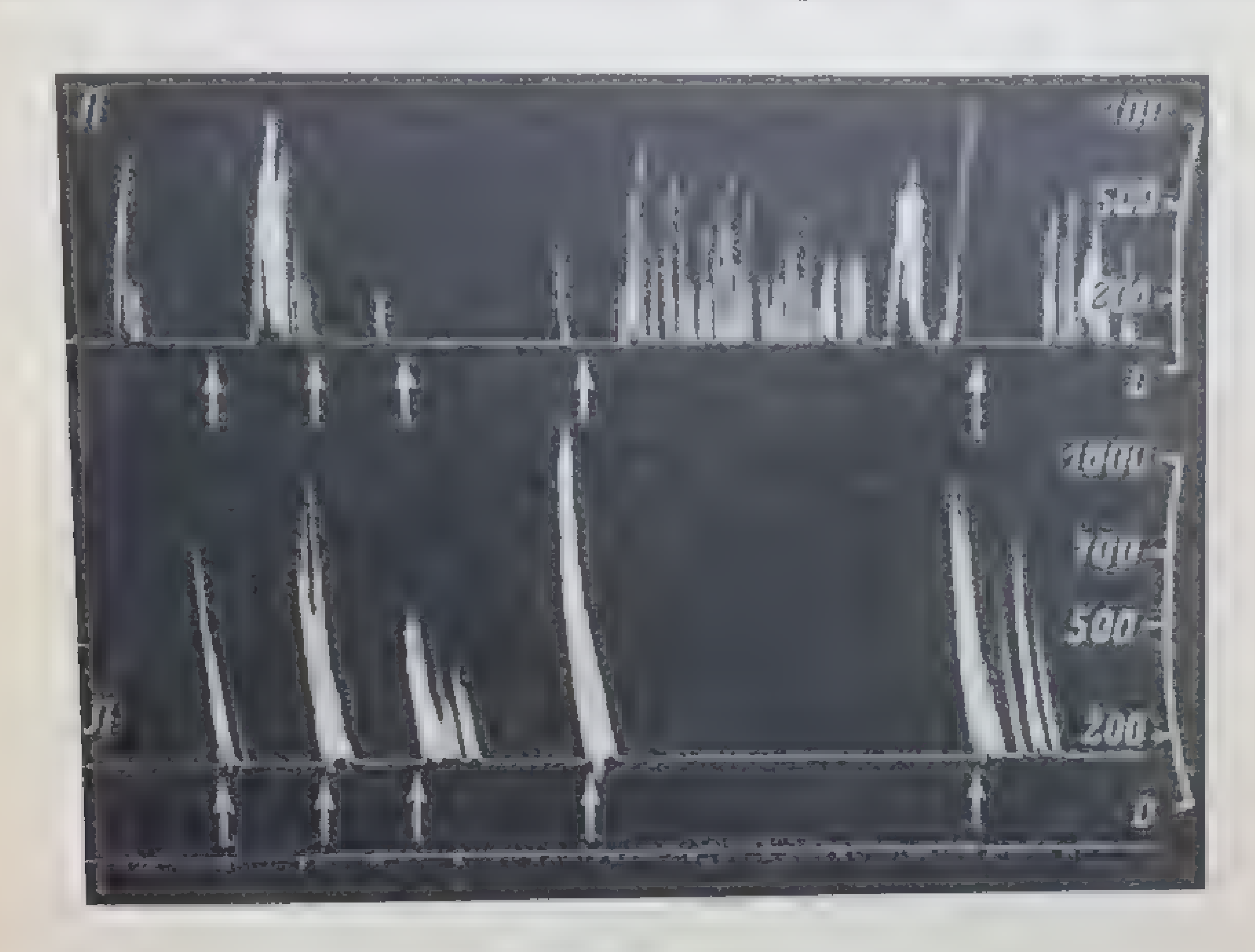


Рис. 31. Запись чередующейся активности (чесательные движения) в правой (*П*) и левой (*Л*) передних большеберцовых мышцах кошки под пентобарбитоновым наркозом через несколько минут после аппликации 0.2%-го раствора бромофеноловой синьки на обе стороны вскрытой дорсальной поверхности шейного отдела спинного мозга на уровне C_1 (по Feldberg, Fleischhauer, 1960b).

Справа — калибровка натяжения в граммах. Отметка времени 10 сек. *Стрелки* на обеих записях указывают на начало активности в левой мышце.

сильно влиял на чесательные движения. Это стало очевидным, когда опыты с тубокурарином провели на децеребрированных кошках до и после введения пентобарбитона. Пентобарбитон ослаблял движения и изменял их характер. Это изменение заключалось в том, что длительное сокращение переходило в ритмичные движения, как показано на рис. 33.

Схема на рис. 34, взятая из книги Шеррингтона, может объяснить место действия тубокурарина, когда он вызывает чесательные движения или облегчение чесательного рефлекса. Шеррингтон и Лазлетт (Sherrington, Lazlett, 1903) показали, что во время чесательного рефлека импульсы афферентных волокон от кожи активируют нейроны длинных нисходящих проприоспинальных путей в латеральных столбах спинного мозга. Схема показывает

анатомическое расположение афферентных волокон с их чувствительными корешками, когда они контактируют с телами клеток длинных нисходящих проприоспинальных путей и с конечным общим путем, в данном случае двигательным нейроном. Вероятно, тубокурарин действует там, где чувствительные волокна соединяются или прямо или через промежуточные цепи с нейронами длинных нисходящих путей. Действие его может быть ограничено уровнями C_1 и C_2, потому что в этих сегментах с длинными нисходящими путями контактируют не только входящие сенсорные волокна C_1 и C_2, но также и волокна спинальных ядер и нисходящего пути тройничного нерва.

Считается общепринятым, что пентобарбитон обладает более глубоким по сравнению с хлоралозой центральным угнетающим действием, поскольку хлоралоза, кроме наркотического, обладает также и судорожным эффектом (Adrian, Moruzzi, 1939). При наркозе, вызванном хлоралозой, ни бромофеноловая синька, ни тубокурарин не вызывают чесательных движений. Эти данные могут указывать на то, что хлоралоза оказывает более сильное угнетающее действие на сам спинной мозг, а пентобарбитон — на его более ростральные части. Альтернативным объяснением является то, что хлоралоза обладает специфическим угнетающим действием на нейрональную систему, которая активируется при местном применении бромофеноловой синьки или тубокурарина, вызывающих чесательные движения. Например, если бы в этой активации не принимали участие вставочные нейроны или принимали уча-

Рис. 32. Сокращения левой (*Л*) и правой (*П*) передних большеберцовых мышц децеребрированной кошки, вызванные потиранием левого (*1*) и правого (*2*) уха через несколько минут после удаления 0.1%-го раствора тубокурарина и после прекращения спонтанной активности (по Domer, Feldberg, 1960a).

Тубокурарин применялся дорсально на уровне C_1 в течение 15 мин. Отметки внизу указывают на период потирания ушных раковин. Справа — калибровка натяжения в граммах. Отметка времени — 10 сек.

стие только некоторые из них, то можно было бы также предположить, что угнетающее действие пентобарбитона больше относится к вставочным нейронам, а угнетающее действие хлоралозы — больше к нейронам, которые образуют в спинном мозге длинные пути, подобные длинным нисходящим проприоспинальным волокнам. Поперечная перерезка продолговатого мозга сильно уменьшала, но не устраняла полностью действие тубокурарина. Возможно, что высшие нервные центры усиливают действие тубо-



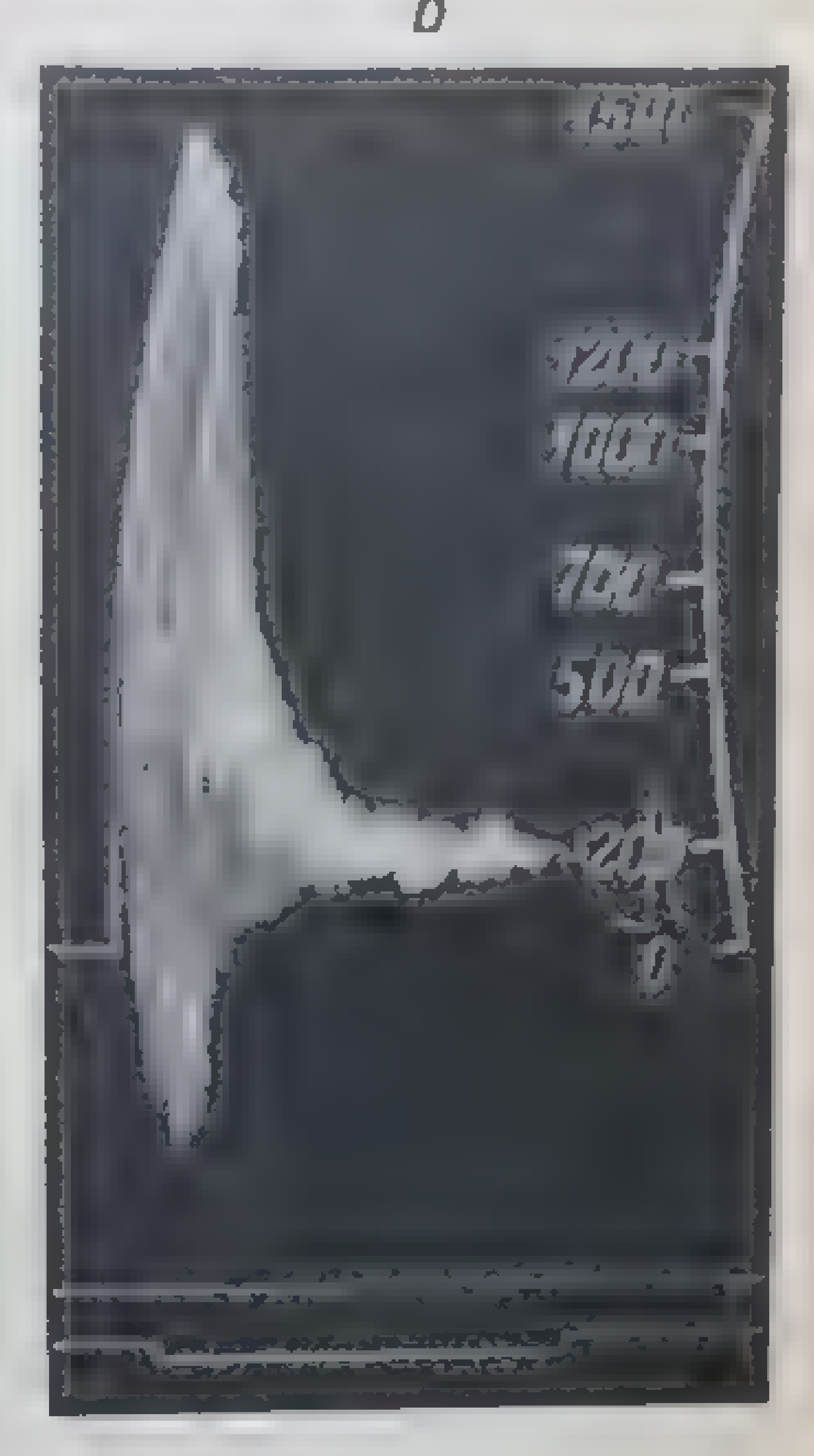


Рис. 33. Записи сокращений левой передней большеберцовой мышцы децеребрированной кошки, вызванных потиранием левой ушной раковины перед внутрибрюшинным введением пентобарбитона в дозе 30 мг/кг (*А*) и через два часа после него (*Б*) (по Domer, Feldberg, 1960а).

Реакции были получены через несколько минут после удаления раствора тубокурарина в концентрации 1 : 5000 (*А*) и 1 : 1000 (*Б*) и прекращения спонтанной активности. Тубокурарин применялся дорсально на уровне C_1 каждый раз по 15 мин. Отметки внизу указывают периоды потирания левой ушной раковины (подробности в тексте). Справа — калибровка натяжения в граммах. Отметка времени — 10 сек.

курарина, однако чесательный рефлекс и чесательные движения формируются в спинном мозге.

Мы заинтересовались этими чесательными движениями, вызванными фармакологическими средствами, потому что при нанесении тубокурарина на дорсальную поверхность верхней трети шейного отдела спинного мозга возникают не беспорядочные мышечные сокращения, а хорошо координированные движения. Следовательно, тубокурарин не вызывает беспорядочного возбуждения нервных клеток в этой области. Ле Гро Кларк (Le Gros Clark, 1958) предположил, что низшие сенсорные центры центральной нервной системы функционируют как сортировочные станции и что перегруппировка сенсорных импульсов должна определяться некоторым видом «положительной избирательности», проявляемой различными группами воспринимающих клеток в низших сенсорных центрах. Наши эксперименты показывают, что низшие сенсорные центры проявляют такую «селективную сортировку» также в ответ на фармакологическую стимуляцию и что «положительная избирательность», проявляемая различными группами воспринимающих клеток по отношению к входящим сенсорным

импульсам, имитируется специфической фармакологической чувствительностью этих клеток к веществам, например, таким, как тубокурарин.

Имеется несколько веществ, которые вызывают чесательные движения или длительные приступы чесания при интрацистернальном или интравентрикулярном введении (Mehes, 1938; Winiwarter, 1939; Koenigstein, 1939, 1948, 1951; Kelen, McEachern, 1949). Всегда ли эти эффекты являются результатом действия вещества на область верхней трети шейного отдела спинного

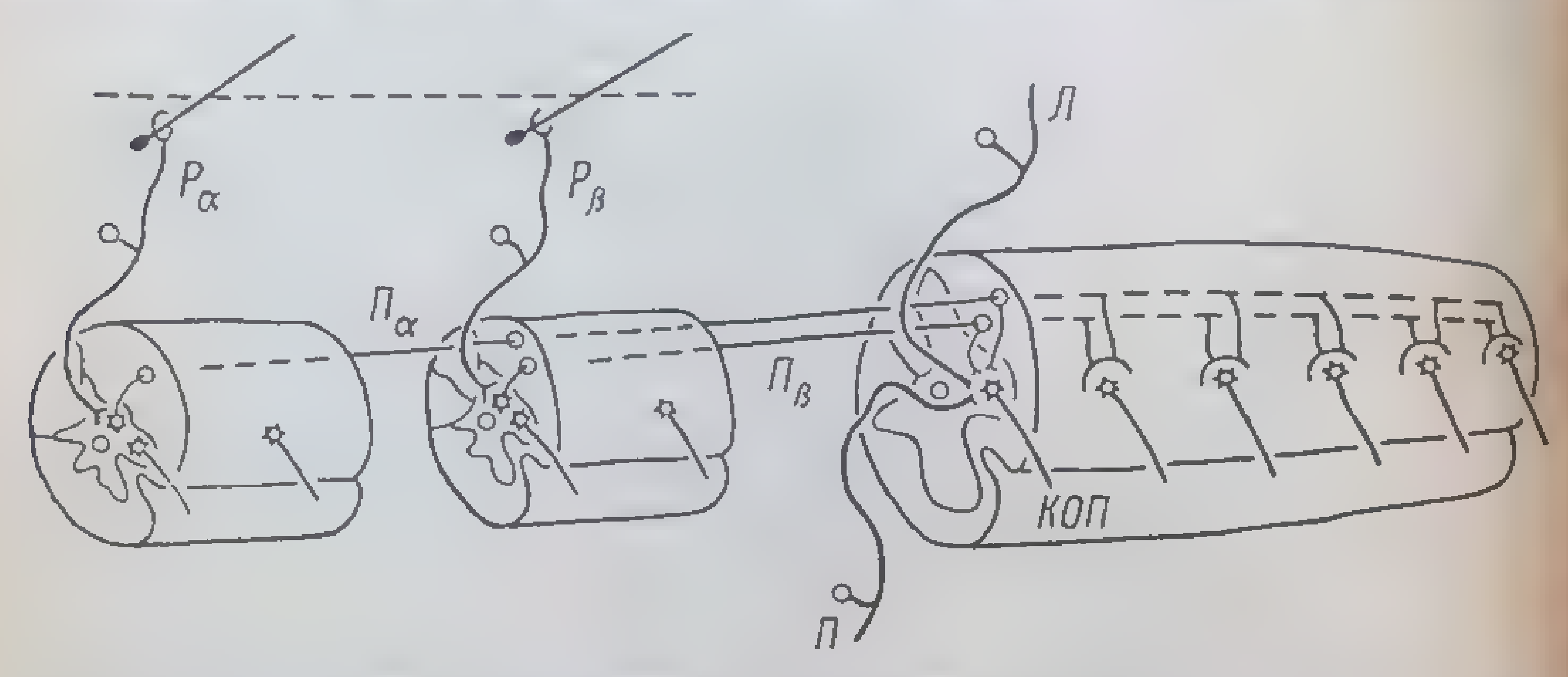


Рис. 34. Схема нейронов длинных нисходящих проприоспинальных путей спинного мозга, активируемых афферентными импульсами при чесательном рефлексе, а также тубокурарином и бромофеноловой синькой при возникновении чесательных движений (по Sherrington, 1906).

Л — рецепторный (афферентный) нервный путь от левой, *П* — от правой, противоположной конечности, P_α, P_β — рецепторный нервный путь от шерсти дорсальной кожи левой стороны. *КОП* — конечный общий путь, в данном случае двигательного нейрона к мышце — сгибателю бедра. $П_\alpha$, $П_\beta$ — пути проприоспинальных нейронов.

мозга или некоторые из них вызывают ощущение зуда или раздражения, действуя на более высоко расположенные центры?

Известно, что морфин вызывает у человека зуд, что является, вероятно, центральным эффектом. У кошек интрацистернальное введение морфина вызывает сильные чесательные движения. Зуд у человека и чесательные движения у кошки могут быть различными феноменами. Чтобы вызвать чесательные движения, Мегес и Кенигштейн вводили 1%-й раствор морфина, т. е. в очень высокой концентрации. Кенигштейн далее показал, что они, как и чесательные движения, вызываемые тубокурарином, возникают после децеребрации и даже после удаления верхней части продолговатого мозга при нанесении 1%-го раствора морфина на дорсальную поверхность оставшейся части продолговатого мозга. Таким образом, чесательные движения могут вызываться морфином без ощущения зуда или раздражения, причем действие морфина по крайней мере частично может быть отнесено к верхней трети шейного отдела спинного мозга. Механизм

его действия может быть, по-видимому, тем же самым, что и у тубокурарина.

Однако такое же объяснение не может быть применено для чесательных движений у кошек, вызванных интравентрикулярной инъекцией ДФП или эзерина. Как указано на стр. 38, первым проявлением действия ДФП является энергичное чесание, создающее впечатление сильного зуда или раздражения. Кошка не только чешется и моет мордочку, но лижет передние и задние лапы, а иногда лижет и кусает область межпальцевых промежутков или грызет лапы. Это нечто большее, чем простой рефлекс чесания. Если эти эффекты являются результатом угнетения холинэстеразы и накопления ацетилхолина, то действие может быть отнесено к нервным клеткам, с которыми контактируют холинергические нейроны. Чувствительные волокна тройничного нерва и афференты первых двух шейных сегментов, конечно, не холинергические. Если они вступают в контакт с нисходящими проприоспинальными нейронами без участия вставочных нейронов, то можно было бы ожидать, что антихолинэстеразные вещества могут действовать на эти синапсы.

С другой стороны, Гесс в своих классических опытах по стимуляции отдельных областей в мозговом стволе наблюдал чесание и умывание, вызванные из четырех областей, близких к поверхности латерального и третьего желудочков, которые легко достигаются веществами при интравентрикулярной инъекции. Эффект обычно возникал сразу после, но не во время стимуляции. Он обнаруживался при расположении стимулирующего электрода в прозрачной перегородке (что, вероятно, сопровождалось раздражением ядер перегородки) или в колонне свода, в хвостатом ядре, около свода и вблизи от латерального желудочка и в области супрамаммилярного перекреста, где, вероятно, стимулировались ядра заднего гипоталамуса. Известно, что хвостатое ядро и гипоталамус сравнительно богаты холинэстеразой и ацетилхолином.

В настоящее время мы не в состоянии ответить, является ли форма поведения, т. е. появление сильного зуда или раздражения при интравентрикулярном введении ДФП или эзерина, результатом действия на структуры из желудочков или субарахноидального пространства, потому что результаты, полученные при интрацистернальных инъекциях весьма противоречивы. Келену и Макичерну (Kelen, McEachern, 1949) не удалось получить чесательных движений при интрацистернальном введении ДФП. Метод, которым они пользовались, был эффективным, потому что фторацетат, введенный таким путем, вызывал длительные припадки чесания. Мы с Флейшгауэром тоже не могли вызвать чесательных движений в одном опыте, в котором мы наносили простигмин * на вскрытую дорсальную поверхность спинного моз-

* Название препарата, принятое в СССР, — прозерин. (*Прим. ред.*).

га кошки на уровне C_1; мы видели только несколько подергиваний. Результаты, полученные Кенигштейном, противоположны нашим. Он наблюдал чесательные движения при интрацистернальном введении эзерина и больших доз ацетилхолина. Эта проблема не только заслуживает, но и требует подробного исследования.

Тремор

У обезьян и кошек были определены анатомические области, из которых движения, подобные тремору, вызываются при электрической стимуляции. При обсуждении этих результатов мы не будем делать никакой разницы между понятиями тремор и дрожь. Тремор — типичный эффект, возникающий при стимуляции ретикулярной формации покрышки, что было доказано различными авторами (Folkerts, Spiegel, 1953; Jenkner, Ward, 1953; Wycis et al., 1957; Ward, 1957). У обезьян эта область включает в себя более медиальные части ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга, а у кошек она распространяется ростральнее — в промежуточный мозг. Бирзис и Хемингуэй (Birzis, Hemingway, 1957) вызывали дрожь у слегка наркотизированных пентобарбитоном кошек при электрической стимуляции точек в гипоталамусе, расположенных вблизи от третьего желудочка. Чтобы объяснить данные (Ward et al., 1948; Peterson et al., 1949) о том, что тремор может быть результатом не только стимуляции покрышки, но и повреждения ее, Дженкнер и Уорд (Jenkner, Ward, 1953) и Уорд (Ward, 1957) делают предположение, что эти повреждения прерывают пути к тем нейронам в ретикулярной формации, стимуляция которых вызывала ритмичный тремор, и что потом эти деафферентированные клетки становятся сверхчувствительными к ацетилхолину. Они обосновали свой последний вывод эффективностью антагонистов ацетилхолина, которые уменьшают дрожание у больных паркинсонизмом. Эти результаты, полученные в течение последних десяти лет, согласуются со старым утверждением Базетта и Пенфилда (Bazett, Penfield, 1922), касающимся центрального механизма холодового дрожания у кошек, который «определенно локализован между уровнями середины верхних бугров четверохолмия... и верхней границей зрительного бугра».

Области, из которых можно вызвать у кошек тремор при электрической стимуляции, кажется полностью или частично совпадают с теми, на которые действуют фармакологические средства, вызывающие тремор при интравентрикулярной инъекции. Мы далее покажем, что они действуют главным образом или только на гипоталамус. Тремор возникает как главный или второстепенный признак в симптоматологии при интравентрикулярном введении декаметония, ДФП, эзерина, 5-гидрокситриптамина (5-НТ), пилокарпина, тубокурарина, менесульфата (Feldberg,

Sherwood, 1954a, 1954b; Feldberg et al., 1956; Borison, 1959; Domer, Feldberg, 1960a, 1960b; Feldberg, Malcolm, 1959; Joseph, 1961). Хотя тремор при систематическом применении этих веществ не наступает, интересно заметить, что у человека он появляется при внешнем воздействии на него холода или при оральном применении фосфорорганических антихолинэстеразных соединений (Holms, Gaon, 1956; Grob, 1956; Grob, Harvey, 1958).

На рис. 35 показано внезапное наступление тремора, записанное с правой задней ноги наркотизированной кошки после интравентрикулярного введения 5-НТ. Правая половина записи, сделанная на быстро вращающемся барабане, дает представление о частоте тремора — около 17/сек.



Рис. 35. Тремор правой задней лапы кошки, наркотизированной пентобарбитоном (по Domer, Feldberg, 1960b).

Стрелка указывает на интравентрикулярное введение 0.5 мг 5-гидрокситриптамина. Правая половина записи сделана на быстро вращающемся барабане. Отметка времени: слева — 10 сек., справа — 1 сек.

Тремор, вызванный тубокурарином, впервые наблюдался у кошек, наркотизированных или пентобарбитоном или хлоралозой. В этом случае судорожная активность (постоянно возникающая при интравентрикулярном введении тубокурарина ненаркотизированной кошке) сильно подавляется. Дрожание было также получено у ненаркотизированных кошек при введении небольших доз тубокурарина, не вызывающих судорог (Carmichael et al., 1963).

Возникает вопрос, где действовал тубокурарин, вызывая тремор. Структуры из субарахноидального пространства или четвертого желудочка, можно исключить, так как было обнаружено, что тремор наблюдался при перфузии тубокурарина (это относится и к 5-НТ) из латерального желудочка к водопроводу мозга. В то же время тремора не возникало, когда тубокурарин перфузировался только через четвертый желудочек и субарахно-

идальное пространство, так как он не попадал ни в водопровод мозга, ни в третий желудочек (Feldberg, Malcolm, 1959).

Окончательная локализация места действия тубокурарина была установлена в опытах на кошках, наркотизированных хлоралозой, в которых мы перфузировали тубокурарином низкой концентрации один из латеральных желудочков к водопроводу мозга (Carmichael et al., 1962a). Тремор появлялся и при длительной пер-

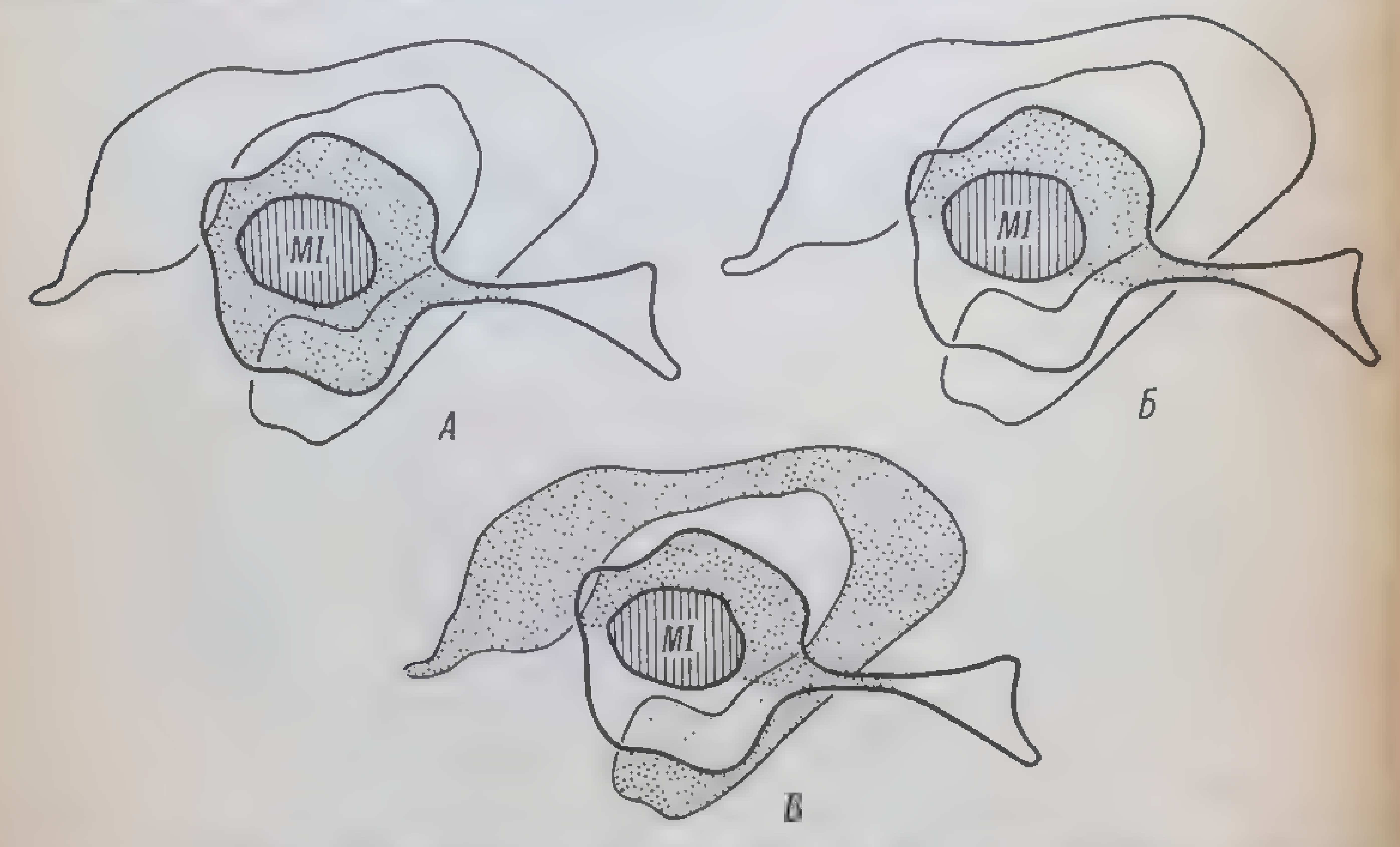


Рис. 36. Схемы вентрикулярной системы мозга кошки, показывающие место действия тубокурарина при вызывании им тремора (по Carmichael et al., 1962a).

Области вентрикулярной системы, куда проникает тубокурарин в различных опытах, затенены. Остальные объяснения в тексте.

фузии и мог продолжаться часами. Это наблюдалось в большинстве экспериментов, но не во всех. Почему этого не было во всех опытах? Чтобы это выяснить, в конце каждого опыта, независимо от того, был тремор или нет, мы вместо тубокурарина перфузировали некоторое время бромофеноловую синьку, чтобы посмотреть, какие области вентрикулярной системы окрасятся, — это укажет на попадание в них тубокурарина. Чтобы суммировать наши результаты, мы воспользуемся схемами вентрикулярной системы кошки на рис. 36. На схемах от *А* до *В* затемненные места указывают на области, куда проник тубокурарин, что было проверено перфузией бромофеноловой синькой. На схеме 36, *А* показаны опыты, в которых конец канюли через которую вводился тубокурарин, находился в третьем желудочке. Тубокурарину не удалось попасть в латеральный желудочек, но он распространился вентрально и дорсально от *massa intermedia* и проник в ростральную часть водопровода. Тремор наступил.

Таким образом, чтобы вызвать тремор, тубокурарину не нужно было проходить через латеральный желудочек.

На схемах 36, *Б* и *В* показано, что произошло в тех экспериментах, в которых тремор не наблюдался. Что в них было общего? Как в случае *Б*, так и в случае *В* тубокурарину не удалось попасть в ту часть третьего желудочка, которая находится вентрально от *massa intermedia* и формируется за счет гипоталамуса. Таким образом, проходя через третий желудочек, перфузионная жидкость, содержащая тубокурарин, не обошла вокруг *massa intermedia* и, чтобы попасть в водопровод, использовала только верхний, или дорсальный, путь над *massa intermedia*.

Из результатов этих трех групп опытов следует, что гипоталамус является единственной областью, при воздействии на которую тубокурарин, проходящий через вентрикулярную систему, вызывает тремор. В данных опытах мы перфузировали один латеральный желудочек к водопроводу раствором тубокурарина в концентрации 1 : 20 000, а другой — искусственной спинномозговой жидкостью. Так как скорость перфузии была одинаковой с обеих сторон (0.1 мл/мин.), то действительная концентрация тубокурарина, проходящего через третий желудочек и ростральную часть канала, составляла 1 : 40 000. Эта концентрация, как мы обнаружили, не намного превышает пороговую, способную вызвать тремор. Поэтому возможно, что гипоталамус не единственная, а только самая чувствительная область, из которой можно вызвать тремор с помощью тубокурарина. В более высоких концентрациях это вещество может вызвать дрожание, действуя на структуры из водопровода мозга. Эту возможность следует принимать во внимание в связи с данными о том, что при электрической стимуляции тремор также вызывается из точек среднего мозга, расположенных вокруг водопровода мозга. Недавние наблюдения подтверждают эту возможность. При длительной перфузии более высокой концентрацией тубокурарина было обнаружено, что тремор становился более сильным, когда канюля, введенная в водопровод, вынималась, позволяя тубокурарину попадать в дистальную его часть, а также в четвертый желудочек (Carmichael et al., 1963b). Наконец, мы должны иметь в виду возможность, не исключенную в наших опытах, что тубокурарин, действуя на структуры из латеральных желудочков, усиливает тремор, возникающий в гипоталамических структурах.

Тубокурариновый тремор напоминает дрожь, и данные о том, что он возникает в связи с действием на гипоталамус, в котором расположен центр температурного контроля, наводят на мысль, что механизмы, участвующие в этих двух феноменах, одинаковы. Тубокурариновый тремор, однако, не похож на дрожание при паркинсонизме, для которого характерны более медленный ритм с вовлечением только более дистальных суставов и поражение *substantia nigra*. Поэтому следует иметь в виду дру-

гой механизм тремора, наблюдаемого у человека, страдающего дрожательным параличом. Я указываю на это, потому что тубокурариновое дрожание может подвергаться влиянию некоторых веществ, но это не обязательно даст нам метод для оценки действия лекарственных веществ, которые можно было бы использовать при лечении паркинсонизма.

Устранение тремора

Имеется ряд веществ, которые уничтожают или предупреждают тремор при введении их в желудочки мозга, а также тремор, вызванный интравентрикулярным, внутримышечным и внутрибрюшинным введением фармакологических веществ. Первое наблюдение такого рода было проведено Малькольмом и мной (*Feldberg*, *Malcolm*, 1959) над тремором, возникавшем при перфузии тубокурарина из латерального желудочка к водопроводу. Он исчезал, когда к перфузионной жидкости добавлялся адреналин. Позже мы с Домером (Domer, Feldberg, 1960a, 1960b) установили, что тремор, вызванный внутримышечным введением хлорпромазина * или внутрибрюшинным введением пентобарбитона, устранялся интравентрикулярным введением адреналина, норадреналина, солей кальция и магния. Эфедрин и амфетамин ** этим свойством не обладали.

Мы обнаружили также, что тремор у кошек появлялся через 1—4.5 часа после внутримышечной инъекции 25 мг/кг хлорпромазина и затем длился несколько часов. Этот тремор приостанавливался на 10—25 мин. интравентрикулярной инъекцией 5 мкг адреналина или норадреналина.

Известно, что тремор наблюдается при наркозе пентобарбитоном. Он напоминает как тубокурариновый тремор, так и холодовую дрожь и, по-видимому, является сходной формой тремора. У наших кошек после внутрибрюшинного введения пентобарбитона в дозе 30 мг/кг наблюдалось легкое дрожание с частотой 10—18/сек., которое появлялось через 0.5—2.5 часа после инъекции и продолжалось несколько часов. У большинства кошек во время пентобарбитонового наркоза тремор начинался тогда, когда ректальная температура падала до 35.5—36.5 °С, но он продолжался и после того, как температура становилась нормальной или (как следствие тремора) выше нормы. У некоторых кошек тремор начинался без всякого изменения ректальной температуры. Мы знаем, что ректальная температура необязательно отражает температуру крови, протекающей через мозг. Однако результаты наших опытов позволяют предположить, что тремор, вызванный пентобарбитоном, зависит не только от

* Название препарата, принятое в СССР, — аминазин. (*Прим. ред.*).
** Название препарата, принятое в СССР, — фенамин. (*Прим. ред.*).

понижения температуры крови, хотя оно и может способствовать ему. Предположение о том, что это, по крайней мере частично, есть результат прямого действия пентобарбитона на мозг, поддерживается следующим наблюдением: при углублении наркоза

Рис. 37. Тремор левой передней большеберцовой мышцы кошки, наркотизированной пентобарбитоном (по Domer, Feldberg, 1960b).

Перфузия (*горизонтальная отметка*) раствором адреналина (*А*) или норадреналина (*НА*) в концентрации 1 : 100 000 бокового желудочка к водопроводу со скоростью 0.1 мл/мин. в течение 30 (0.5 мкг) или 15 (0.25 мкг) сек. В верхних двух записях интервалы между двумя отрезками равнялись соответственно 11 и 8 мин. Отметка времени — 10 сек.

дополнительными маленькими дозами пентобарбитона, введенного внутрибрюшинно, первым эффектом часто является временное усиление тремора, прежде чем он уменьшится или исчезнет совсем.

После интравентрикулярной инъекции 10 мкг адреналина или норадреналина тремор, вызванный пентобарбитоном, прекращался на 20—25 мин., после введения 5 мкг — на 10—20 мин.,

а введение 2.5 мкг было не всегда эффективным. Однако, еще меньшие количества этих аминов были эффективны, когда они перфузировались из латерального желудочка к водопроводу мозга, как показано на рис. 37 и 38. В этих опытах тремор регистрировался с сухожилия передней большеберцовой мышцы. Искус-

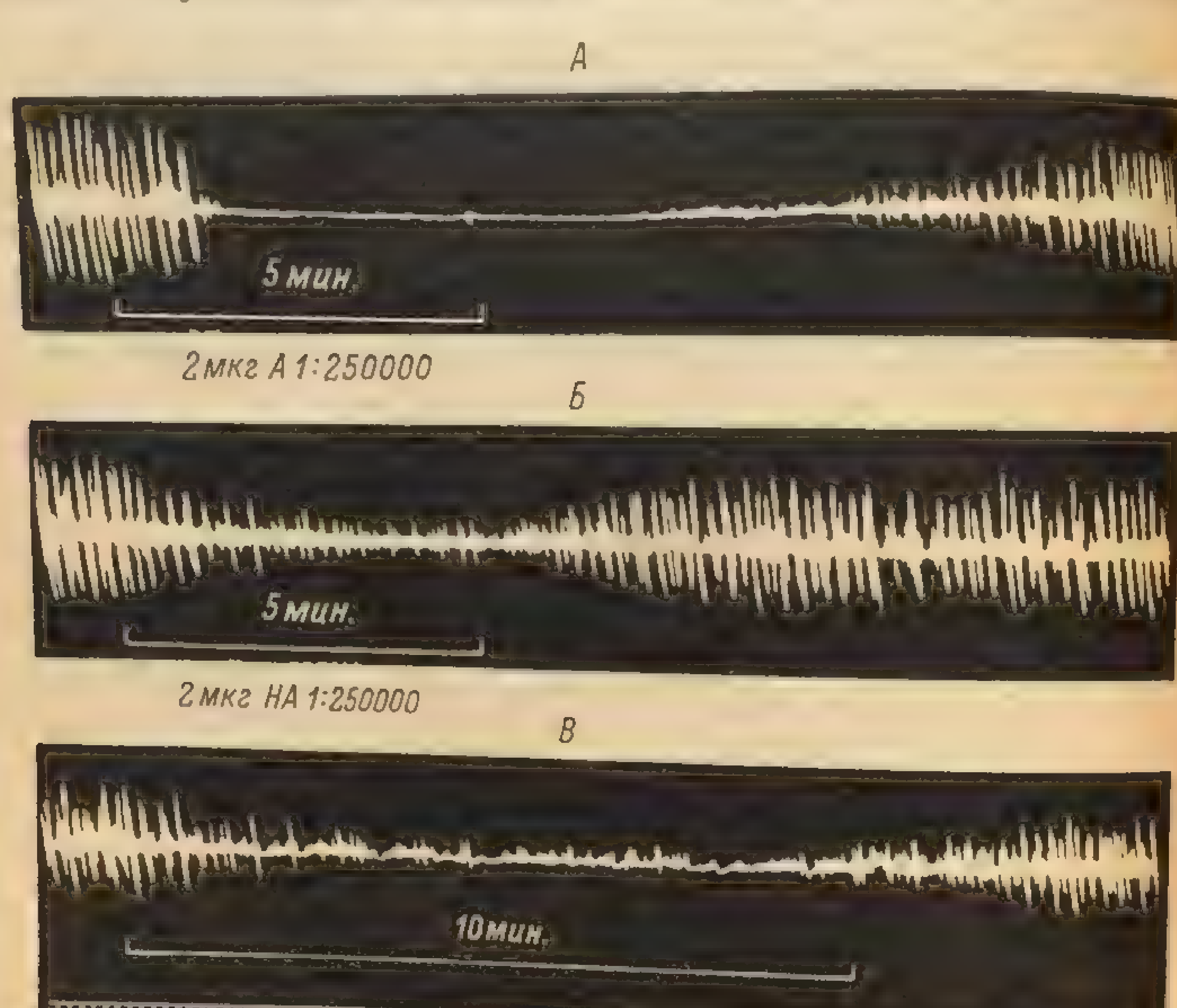


Рис. 38. Тремор левой передней большеберцовой мышцы кошки, наркотизированной пентобарбитоном (по Domer, Feldberg, 1960b).

Перфузия (*горизонтальная отметка*) в течение 5 или 10 мин. раствором адреналина (*А*) или норадреналина (*НА*) бокового желудочка к водопроводу. Скорость перфузии 0.1 мл/мин. Концентрации веществ в перфузате указаны под записями. Отметка времени — 10 сек.

ственная спинномозговая жидкость перфузировалась из первого инъектора со скоростью 0.1 мл/мин. через латеральный желудочек к водопроводу. Второй инъектор, заполненный адреналином или норадреналином, был установлен на такую же скорость введения, так что в любой момент он мог быть использован для перфузии. Переключение одного инъектора на другой не занимало больше 1—2 сек. Верхние две записи на рис. 37 показывают прекращение тремора после перфузии вентрикулярных пространств в течение 30 сек. раствором адреналина или норадреналина в концентрации 1 : 100 000 со скоростью 0.1 мл/мин., так что все-

го было введено 0.5 мкг вещества. Нижняя запись показывает действие перфузии раствора норадреналина в такой же концентрации в течение 15 сек., причем было введено всего только 0.25 мкг вещества.

В эксперименте, регистрация которого представлена на рис. 38, концентрация раствора адреналина и норадреналина была слабее и составляла 1 : 250 000 и 1 : 1 000 000, но время перфузии было продолжительнее — 5 и 10 мин. Записи показывают, что тремор тормозился после 1 мин. перфузии: на верхней и средней — после перфузии 0.5 мкг адреналина или норадреналина, на нижней — уже после того, как 0.1 мкг одного из аминов попала в мозговые желудочки. Введение 0.1 мкг адреналина действует почти так же сильно, как 0.4 мкг норадреналина; таким образом, адреналин действует примерно в 4 раза сильнее, чем норадреналин.

По-видимому, наилучшие доказательства места действия веществ, подавляющих тремор, основываются на экспериментах, в которых мы проводили перфузию через оба латеральных желудочка к водопроводу. Мы знаем, что при этих условиях перфузионная жидкость из левого латерального желудочка не попадает в правый, а из правого в левый, но оба потока встречаются в третьем желудочке (см. стр. 11). Таким способом мы перфузировали тубокурарин из одного латерального желудочка, а искусственную спинномозговую жидкость — из другого латерального желудочка и ждали, когда разовьется тремор (Carmichael et al., 1962a). Затем другой латеральный желудочек мы перфузировали раствором адреналина или норадреналина. Тремор прекращался иногда через 20 сек. Так как амины и тубокурарин встречаются только в третьем желудочке и ростральной части водопровода, то антитреморный эффект наиболее убедительно объясняется действием аминов на структуры, которых они достигают из этих частей вентрикулярной системы.

Поскольку амины могут действовать на те же области, что и тубокурарин, когда он вызывает тремор, их антитреморное действие, вероятно, также является результатом действия на структуры гипоталамуса.

В этих экспериментах перфузия раствором адреналина в концентрации 1 : 5 000 000 иногда все же была эффективной. Так как эффект начинался меньше чем через 1 мин., а скорость вливания равнялась 0.1 мл/мин., то были эффективны количества меньшие, чем 0.02 мкг адреналина. Норадреналин был в 2—4 раза, а допамин — примерно в 200 раз менее эффективен, чем адреналин.

Обсуждая наркозоподобные состояния, вызванные интравентрикулярным введением адреналина, мы указали, что при внутривенном введении адреналин оказывал противоположное действие, вызывая пробуждение. Это различие между эффектами интравентрикулярного и внутривенного введения частично относится также к действию адреналина при треморе. Холл и Гольдстон (Hall,

Goldstone, 1940) обнаружили, что у кошек при внутривенном введении адреналин в дозе 80—150 мкг/кг сначала усиливал, а затем устранял пентобарбитоновый тремор. Внутривенное введение адреналина, но не норадреналина вызывает тремор у некоторых здоровых людей и усиливает его у больных паркинсонизмом (Barcroft et al., 1952). Появление и усиление тремора при внутривенном введении адреналина может не быть следствием его прямого центрального действия. Если же это прямое центральное действие, то оно обусловлено, по-видимому, не теми структурами, на которые действует адреналин при интравентрикулярном введении, т. е. когда он проникает в мозг с его поверхности.

Почему мы так заинтересованы в антитреморных эффектах, вызываемых маленькими дозами интравентрикулярно введенных адреналина и норадреналина? Причиной является то, что адреналин и норадреналин встречаются, как было показано Фогт (Vogt, 1954), в довольно высокой концентрации в гипоталамусе, т. е. в той области стенки третьего желудочка, где действуют эти амины.

Имитируем ли мы тогда нашими фармакологическими эффектами физиологическую функцию адреналина и норадреналина в гипоталамусе? Это такой вопрос, который всегда будет возникать, если вещество, введенное искусственно, действует в маленьких количествах на структуры, в которых обычно находится.

Норадреналин обнаружен повсюду в стволе мозга. Фогт показала, что он встречается в структурах средней линии между промежуточным и продолговатым мозгом, а также в высоких концентрациях в гипоталамусе и сером веществе вокруг сильвиевого водопровода. Это именно те анатомические области, при электрической стимуляции которых возникает тремор. В наших экспериментах концентрация норадреналина в перфузионной жидкости, необходимая для подавления тремора, приближалась к той, которая находится в этих структурах среднего мозга. Конечно, концентрация норадреналина на эффекторных поверхностях в местах действия должна быть еще меньше благодаря разведению, которое происходит при проникновении его в мозговую ткань. Может ли быть, что физиологическое освобождение норадреналина в мозговом стволе участвует в регуляции тремора или дрожи и своим непрерывным выделением в этих структурах постоянно предохраняет нас от дрожания? То же можно отнести к адреналину в мозговом стволе. Правда, как показала Фогт, он составляет меньшую часть симпатина мозгового ствола, но, с другой стороны, он в 2—4 раза сильнее по антитреморной активности, чем норадреналин, и поэтому может участвовать наряду с норадреналином в этой функции.

Мы должны распространить наши физиологические соображения на другой амин — 5-гидрокситриптамин (5-НТ), который

обычно встречается в центральной нервной системе. Он имеет такое же распределение в мозговом стволе, хотя абсолютное количество его меньше, чем норадреналина (Amin et al., 1954). 5-НТ может также участвовать в регуляции тремора, хотя количества его, необходимые для возникновения тремора, были намного больше, чем количества адреналина или норадреналина, необходимые для подавления этой активности.



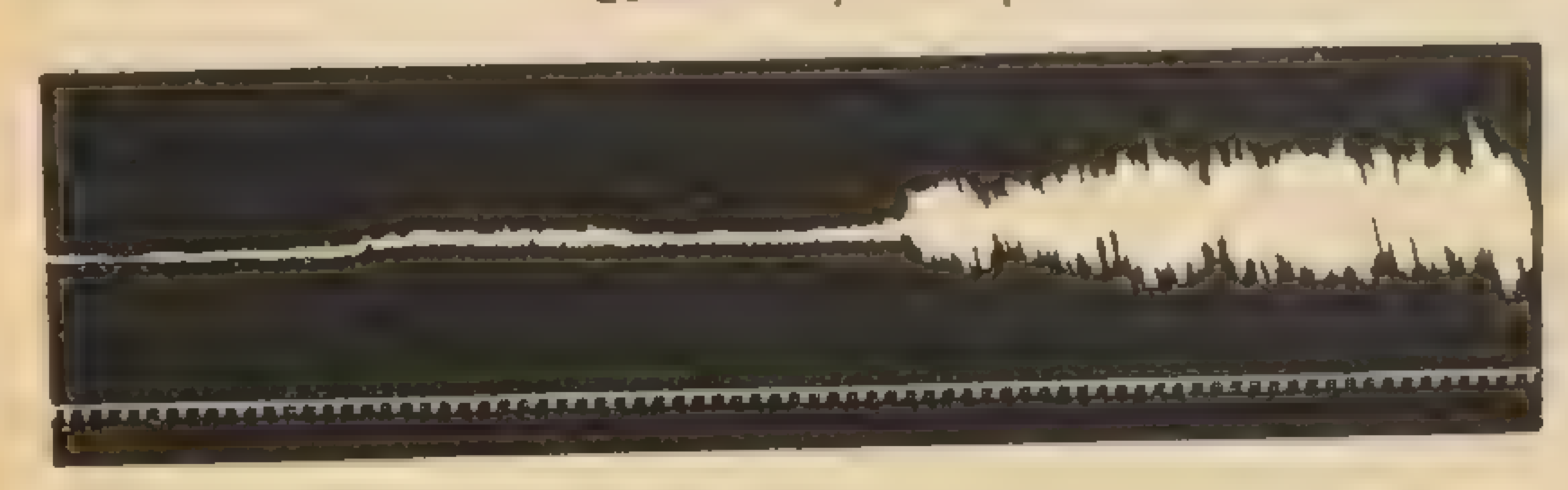


Рис. 39. Тремор правой передней большеберцовой мышцы кошки, наркотизированной пентобарбитоном (по Domer, Feldberg, 1960b).

Перфузия раствором (*горизонтальная отметка*) хлоралозы в концентрации 1 : 50 000 бокового желудочка к водопроводу в течение 10 мин. со скоростью 0.1 мл/мин. (20 мкг). Нижняя запись является продолжением верхней. Отметка времени — 10 сек.

Наконец, нельзя забывать, что ацетилхолин тоже может принимать участие в регуляции тремора — возможность, уже рассмотренная Уордом (Ward, 1957), так как антихолинэстеразы эзерин и ДФП также вызывают дрожание при интравентрикулярной инъекции. Эти данные следует рассматривать в связи со сравнительно высокими концентрациями ацетилхолина (McIntosh, 1941) и холинацетилазы (Feldberg, Vogt, 1948; Hebb, Silver, 1956) в гипоталамусе и среднем мозге. Эти данные могут указывать на то, что клетки, разряд которых обусловливает тремор, контактируют с холинергическими нейронами.

При интравентрикулярном применении два из наиболее эффективных антитреморных веществ — адреналин и норадреналин — также вызывают успокоение или состояние, сходное с наркозом. Поэтому было естественно задать вопрос, устраняют ли тремор наркотические средства, примененные таким же путем. Мы с Домером провели опыты с хлоралозой и обнаружили, что она устраняет тремор (рис. 39).

В этом опыте устранение тремора, вызванного пентобарбитоном, происходило тогда, когда перфузия вентрикулярной системы искусственной спинномозговой жидкостью сменялась перфузией хлоралозой в разведении 1 : 50 000. Эффект появлялся через 1 мин. после начала перфузии, т.е. после того, как 2 мкг хлоралозы попадали в мозговые желудочки. Этот эффект сохранялся в течение около 10 мин. после того, как перфузия хлоралозой снова сменялась перфузией искусственной спинномозговой жидкостью. Тубокурариновый тремор также подавляется хлоралозой. Кармайкл, Флейшгауэр и я (Carmichael et al., 1963a, 1963b) перфузировали у кошек тубокурарином один латеральный желудочек к водопроводу. Появляющийся тремор снимался перфузией хлоралозы через другой латеральный желудочек.

Довольно странно, что антипаркинсонические средства (атропин, гиосцин и др.) не влияли на пентобарбитоновый тремор при перфузии их через мозговые желудочки в концентрации 1 : 2000. Хлорпромазиновый тремор у кошек также не устранялся этими веществами, введенными интравентрикулярно (Domer, Feldberg, 1960b). С другой стороны, как было недавно показано, тубокурариновый тремор у кошек уменьшался или устранялся атропином и гиосцином при использовании метода перфузии обоих латеральных желудочков; при этом через один желудочек перфузировали тубокурарин, а когда появлялся тремор, через другой перфузировали атропин и гиосцин. Чтобы уменьшить тубокурариновый тремор, последние должны были применяться в концентрации 1 : 5000, что соответствовало 1 : 10 000 в третьем желудочке. Этот эффект отличается от эффекта адреналина и норадреналина тем, что он был более длительным и его начало задерживалось. Когда атропин или гиосцин перфузировались в течение 3 мин., эффект не был максимальным в конце этого периода, и он длился по меньшей мере полчаса. Тот факт, что антипаркинсонические средства, атропин и гиосцин, действовали на тубокурариновое дрожание только при перфузии в сравнительно большой концентрации, показывает, что тубокурариновый тремор отличается от тремора при паркинсонизме. Последний, как указывалось выше, обычно ассоциируется с патологическими изменениями в *substantia nigra* — структуре, которая не достигается интравентрикулярным путем.

Судорожные припадки и судорожные разряды

Некоторые вещества, введенные интравентрикулярно, вызывают судорожные припадки или приступы. Наши опыты касаются главным образом тубокурарина. При введении его в малых дозах возникают ясно выраженный тремор, клонические судороги, слепые атакующие движения вперед чередуются с периодами более или менее продолжительного громкого крика. При больших дозах

наблюдаются общие судороги. Они удивительно похожи на судорожную активность при большом эпилептическом припадке и ассоциируются с вегетативными эффектами, которые обычно происходят в этом состоянии. Имеется и другое сходство. Интравентрикулярное введение тубокурарина вызывает пиковый или судорожный разряд, характерный для эпилептической ЭЭГ.

Сразу после инъекции тубокурарина кошка начинает кричать все громче и громче, двигаться беспокойно и рывками. Создается впечатление, что она обеспокоена и, пожалуй, испугана. Движения становятся все более беспорядочными и быстрыми, животное может совершать круговые движения и спотыкаться о препятствия. Затем кошка может упасть с согнутой шеей и ногами и быстро клонически подергиваться до тех пор, пока припадок не вступит в тоническую фазу. На несколько секунд она встает, пробегает с большой скоростью несколько метров и впадает в другой приступ. Весь процесс повторяется несколько раз в течение последующего получаса, в это время происходит мочеиспускание, дефекация и часто настолько интенсивное слюноотделение, что у кошки изо рта свешивается слизеподобная слюна. Зрачки сильно расширены и временами на спине и хвосте наблюдается пилоэрекция. Между приступами кошка лежит на полу клетки, по внешнему виду измученная и подавленная, дыхание у нее крайне учащенное, временами затрудненное, иногда она громко кричит (Feldberg, Sherwood, 1954a).

Где действует тубокурарин, производя эти эффекты? Прежде всего громкий крик. Наши выводы о месте или местах действия тубокурарина при появлении этого эффекта основаны на данных, полученных с помощью электрической стимуляции различных участков мозга. Ряд наблюдений указывают на структуры среднего и промежуточного мозга, тогда как другие — на миндалевидные ядра. Давно было показано, что стимуляция ретикулярной формации покрышки вблизи средней линии вызывает у кошек крик (Ingram et al., 1932). Стимуляция центрального серого вещества также сопровождалась голосовыми и мимическими реакциями (Magoun et al., 1937). Позже Келли, Битон и Мэгун (Kelly et al., 1946) показали на кошках, что повреждения, полностью разрушающие гипоталамус на уровне мамиллярных тел, не устраняли голосовые и мимические реакции (рычание и крик), вызванные болевой стумуляцией. Вместе с тем повреждения среднего мозга, захватывающие серое вещество вокруг сильвиева водопровода и прилегающую покрышку под верхними бугорками четверохолмия, устраняли или сильно ослабляли эту реакцию. Позднее Дженкнер и Уорд (Jenkner, Ward, 1953) вызвали у обезьян сильный крик при электрической стимуляции *tectum*. Однако все результаты электрической стимуляции были получены на наркотизированных животных. Более сравнимы с нашими данными результаты Гесса, полученные на ненаркотизиро-

ванных кошках. Он вызывал громкий крик животного при электрической стимуляции участков стенки третьего желудочка от уровня субталамуса сверху до воронки снизу и зон, простирающихся каудально в серое вещество сильвиева водопровода. Тубокурарин может действовать на эти структуры, проникая из третьего желудочка и водопровода. Однако, как показано дальнейшими наблюдениями, не исключается также действие на структуры из латерального желудочка. Гесс (Hess, 1955) получил эффект при раздражении точек, близких к нисходящей колонне свода, которая является эфферентным путем, идущим от гиппокампа. Гасто (Gastaut, 1952), а также Маклин и Дельгадо (McLean, Delgado, 1953) иногда наблюдали голосовую реакцию при стимуляции миндалевидного ядра; согласно де Молина и Хунспергеру (Molina, de Hunsperger, 1959), рычание является типичным эффектом стимуляции определенных зон миндалевидных ядер и пути вдоль *stria terminalis*. И тремор, и чесательные движения, полученные во время наркоза при местном нанесении тубокурарина на дорсальную поверхность верхней трети шейного отдела спинного мозга, уже обсуждались. Вопрос о том, образуют ли эти движения часть судорожной активности, которую вызывает интравентрикулярное введение тубокурарина у ненаркотизированной кошки, не рассматривался. Если они составляют часть этой активности, то это могло бы означать, что такая активность вызывается целиком или частично действием на структуры из субарахноидального пространства. Это объяснение может быть полностью или в большей степени отнесено к мышечным судорогам, которые наблюдаются при инъекции тубокурарина в четвертый желудочек и которые были названы судорогами, без описания их формы. Однако оно не может быть отнесено к судорожной активности, вызываемой интравентрикулярным введением тубокурарина. Так как в последнем случае активность сильно подавляется наркотиками, то полностью ее проанализировать на наркотизированных кошках невозможно. Однако и на фоне наркоза тубокурарин, введенный интравентрикулярно, вызывает, кроме тремора, характерные мышечные эффекты: судорожные подергивания, за которыми следует тремороподобный клонус, и клонические судороги, которые могут являться стойкими остатками судорожной активности. И так как они были получены при перфузии тубокурарином латерального желудочка к водопроводу, они являются результатом действия тубокурарина на структуры из вентрикулярных пространств. Это также относится к разрядам, характерным для припадка.

Как было впервые показано Райтом (Wright, 1955), тубокурарин, введенный интравентрикулярно, вызывает не только судороги, напоминающие больше эпилептические припадки, но также и типичный пик или судорожный разряд на эпилептической ЭЭГ. Недавно мы с Флейшгауэром (Feldberg, Fleischhauer, 1962) изучили более детально происхождение и развитие этого патологического

разряда. У наркотизированных кошек, обездвиженных внутривенным введением флакседила, находящихся на искусственном дыхании, регистрировалась ЭЭГ обоих мозговых полушарий с помощью лобных и затылочных униполярных отведений. Мы пользовались эпидуральными электродами, состоящими из платиновой

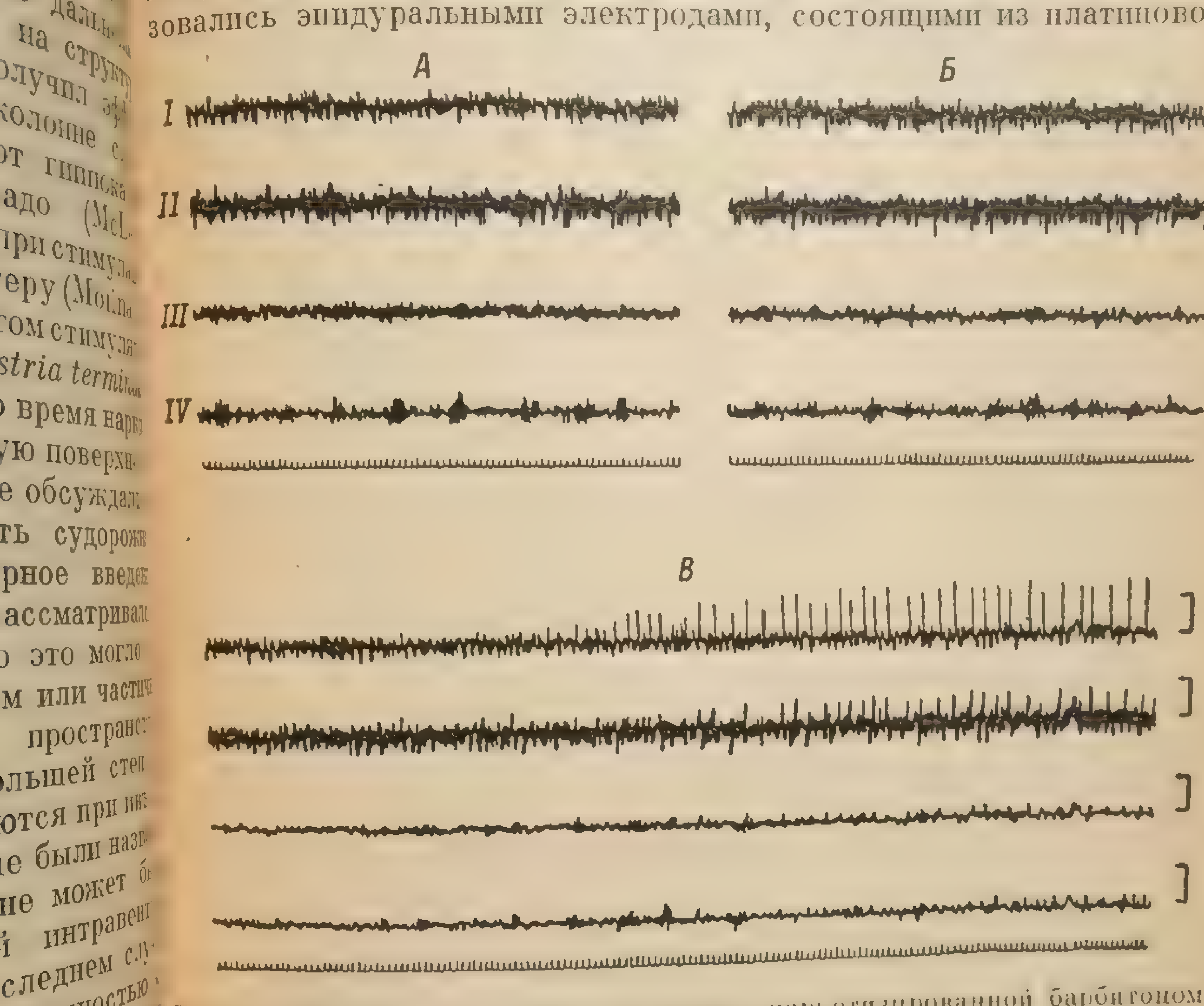


Рис. 40. Электроэнцефалограмма кошки, наркотизированной барбитоном, обездвиженной флакседилом и находящейся на искусственном дыхании (по Feldberg, Fleischhauer, неопубликованные данные).

Между *А* и *Б* сделана инъекция 400 мкг тубокурарина в большую цистерну, за несколько минут до *В* — иньекция 200 мкг тубокурарина в правый латеральный желудочек. Отведения: затылочные — правое (*I*) и левое (*II*), лобные — правое (*III*) и левое (*IV*). Калибровка 600 мкв. Время — в секундах.

проволоки, укрепленной в нейлоновом винте. Электроды вводились через отверстия в черепе над задней крестообразной и дорсальными частями средней супрасильвиевой извилины.

Интравентрикулярное введение 200—400 мкг тубокурарина приводило к исчезновению барбитуровых веретен и появлению на ЭЭГ патологических разрядов в виде больших поверхностно-негативных волн. Исчезновение барбитуровых веретен часто предшествовало началу патологического разряда, который был более

ясно выражен на стороне инъекции и больше в области затылочных, чем лобных отведений.

На рис. 40 показано начало патологического разряда. Видно, что он не вызывается действием на структуры из субарахноидального пространства, потому что такой разряд не возникает при интрацистернальной инъекции. Нет разницы межу записями *А* и *Б*, т. е. нормальной ЭЭГ и записанной после внутрицистернального введения 400 мкг тубокурарина. Однако на записи *В*, сделанной через несколько минут после инъекции 200 мкг тубокурарина в правый латеральный желудочек, зарегистрировано начало патологического ритмического разряда. На ЭЭГ затылочной коры он состоит из больших поверхностно-негативных пиков и более ясно выражен на стороне инъекции.

На рис. 41 показано развитие этого патологического разряда; видно, как отдельные одиночные пики превращаются во множественные с маленькими волнами на их нисходящей части. Временами ритмический разряд прерывается короткими периодами высоковольтной быстрой активности, названными эпизодами. Они обычно начинаются и кончаются несколькими множественными пиками и часто за ними следует электрическое молчание, т. е. короткий период, во время которого патологические пики не регистрируются.

Запись начинается примерно через 3 мин. после инъекции 400 мкг тубокурарина в левый латеральный желудочек. Запись *А*, сделанная на быстро движущейся бумаге, показывает первый маленький патологический пик. Пики быстро увеличиваются, и запись *Б*, сделанная на несколько секунд позже, показывает пик после того, как он достиг полной величины. Примерно минутой позже появляется первый эпизод. За ним следует 10-секундный период электрического молчания. Затем патологический разряд начинается снова и появляются пики увеличивающегося размера. Эти процессы показаны на записях от *В* до *З*, сделанные на быстро движущейся бумаге. В течение короткого времени пики становятся шире, показываются маленькие волны на нисходящей части, а за пиками следует поверхностно-положительная волна. Такие сложные пики повторяются каждые 8—10 сек. Этот тип активности показан на записи *И*, сделанной на медленно движущейся бумаге через 25 мин. после эпизода, и один такой сложный пик *Л* зарегистрирован на быстро дви-

Рис. 41. Электроэнцефалограмма кошки, наркотизированной пентобарбитоном, обездвиженной флакседилом и находящейся на искусственном дыхании (по Feldberg, Fleischhauer, 1962).

Показано действие трех инъекций тубокурарина (400 мкг) в левый боковой желудочек. Записи от *А* до *З* сделаны через 3—6 мин., *И*—*П* — через 25—70 мин. после первой инъекции. Запись *О* начинается примерно через 1 мин. после второй инъекции, записи *П*—*С* — в течение 30 мин. после третьей инъекции. Отведения: левые — лобное (*I*) и затылочное (*II*), правые — лобное (*III*) и затылочное (*IV*). Калибровка и отметка времени — как на рис. 40.

А Б В Г Д Е Ж З

I

II

III

IV

И К Л М Н

О

I

II

III

IV

П Р С

жущейся бумаге. Сходные изменения, но меньшего вольтажа отводятся синхронно правым затылочным электродом, а на лобных отведениях видно небольшое отражение этих изменений. Запись *К* сделана примерно через час после инъекции, когда патологический разряд начал уменьшаться. Сложные пики становятся сначала меньше, а затем неожиданно переходят в простые. Детали этого изменения показаны на быстро движущейся бумаге *(Л, М, Н)*.

Когда патологический разряд исчез, была сделана новая интравентрикулярная инъекция тубокурарина. Патологический разряд снова появился и развивался так же, как и после первой инъекции. Это показано на записи *О*, на этот раз на медленно движущейся бумаге. После дальнейшей интравентрикулярной инъекции тубокурарина наблюдались следующие дополнительные особенности, записанные на *П*, *Р* и *С*: 1) патологический разряд усиливался в контралатеральной затылочной доле и различные его детали были заметны на обоих фронтальных отведениях, однако поразительная разница между затылочным и лобным отведениями оставалась; 2) частота ритмического разряда множественных пиков все время увеличивалась; 3) эпизоды появлялись более часто; 4) форма активности во время эпизодов изменялась; большая часть эпизода состояла из множественных пиков, которые были похожи на пики ритмического разряда, но быстро следовали друг за другом, или же весь эпизод мог состоять из ряда множественных пиков; 5) наконец, при увеличивающейся частоте ритмических разрядов эпизоды становились менее ясными.

Вот характерные черты и порядок протекания патологических разрядов: одиночные пики, множественные пики, эпизоды синхронной активности высокой частоты или множественные пики в быстрой последовательности и, наконец, ритмический разряд такой высокой частоты, что эпизоды едва различимы.

Где же действует тубокурарин, вызывая этот патологический разряд? Тот факт, что он не появляется после интрацистернального введения, доказывает, что он не вызывается действием на структуры из субарахноидального пространства. Тубокурарин поэтому должен действовать на структуры из мозговых желудочков, и на рис. 40 и 41 показана одна деталь, которая указывает, из какой именно части вентрикулярной системы; разряд более ясно выражен на стороне инъекции, это позволяет предположить, что он вызван из латерального желудочка.

Если эти выводы правильны, то должны быть получены следующие результаты: 1) патологический разряд должен возникать также и тогда, когда латеральный желудочек перфузируется тубокурарином с оттоком перфузата через водопровод и, таким образом, вещество не может попасть в субарахноидальное пространство; 2) когда оба латеральных желудочка перфузируются ту-

бокурарином, разряд должен быть одинаковой интенсивности на обоих полушариях; 3) но когда тубокурарином перфузируется один желудочек и вещество не может попасть в другой, разряд должен быть односторонним. Следующие два рисунка показывают, что это так.

В эксперименте, запись которого представлена на рис. 42, перфузия раствором тубокурарина в концентрации 1 : 5000 производилась через оба латеральных желудочка к водопроводу. На рис. 42, *А* показано начало патологического разряда в обеих затылочных долях. На остальных записях показано, что различные фазы разряда наблюдаются с двух сторон и развиваются с разной интенсивностью. На рис. 42, *Б* показаны множественные пики, на *В* — эпизод быстрой синхронной активности, на *Г* — эпизоды другого типа и, наконец, на *Д* — частые ритмические разряды с едва различимыми эпизодами. Во время этого эксперимента односторонние разряды никогда не наблюдались. И наоборот, односторонние разряды наблюдаются тогда, когда только один латеральный желудочек перфузируется тубокурарином. Чтобы получить этот эффект и предотвратить попадание тубокурарина в другой желудочек, мы поступали следующим образом: перфузировали оба латеральных желудочка к водопроводу, но один из них тубокурарином, а другой искусственной спинномозговой жидкостью. Мы установили (см. рис. 7), что при этом условии вещество, перфузируемое из одного латерального желудочка, не попадает в другой.

На рис. 43 показан односторонний патологический разряд, когда тубокурарином перфузируется только левый латеральный желудочек. Запись *А* показывает начало разрядов, возникающих только в левой затылочной доле. Односторонность остается на записях *Б*, *В*, *Г* и *Д*, когда пики стали множественными. Так как тубокурарин не попал в правый латеральный желудочек, то небольшие изменения ЭЭГ в отведениях от правого полушария могут объясняться нейронной проводимостью. Между *Д* и *Е* перфузия изменялась и тубокурарином перфузировался правый желудочек. В течение короткого времени, как показано на последних нескольких записях, патологический разряд развивался также и на правой стороне. На этом рисунке мы видим на записи *Б* одиночные пики, нанесенные на быстро движущейся бумаге, и множественные пики на записях *Д* и *И*.

В начале этих лекций (стр. 11) было отмечено, что всегда существует возможность неправильного введения канюли и из-за неожиданных результатов таких ошибок мы можем получить ключ к разгадке места действия вещества. Были упомянуты два эксперимента, в которых необычное положение неправильно введенных канюль дало нам такую информацию, которую мы как раз искали. В обоих экспериментах для перфузии употреблялся тубокурарин.

В одном опыте канюля была введена в третий желудочек

и перфузионная жидкость проходила прямо в него, не попадая в латеральный желудочек. Перфузированная область отмечена темной частью на рис. 8, *Б*. Так как тубокурарин не вызывал патологического разряда, этот опыт подтвердил наши доводы о том, что тубокурарин не действует на структуры из третьего желудочка, но, чтобы вызвать разряд, он должен попасть в латеральный желудочек.

Другой эксперимент показал, из какой части латерального желудочка тубокурарин должен проникать, чтобы вызвать разряд. В этом опыте отверстие канюли было обращено кпереди и просвет латерального желудочка позади канюли был загорожен, так что перфузионная жидкость проходила в передний рог и третий желудочек, но не в задний рог латерального желудочка. Это становилось очевидным, когда в конце эксперимента через канюлю перфузировалась бромофеноловая синька. Стенки третьего желудочка были сильно окрашены, но стенки латерального желудочка прокрасились только в передней части. Краска не достигла задней половины латерального желудочка. Перфузированная область показана в виде затемненной области на рис. 8, *В*. В этом опыте тубокурарин тоже не вызвал патологического разряда. Отсюда становится понятным, что для его возникновения тубокурарин должен попасть в заднюю половину латерального желудочка или в его нижний рог.

Важный результат дал случайный исход опыта, в котором канюля, через которую вливался тубокурарин, была введена неправильно. Однако нас не удовлетворяла зависимость от таких случайных экспериментов. Исключение нижнего рога из перфузии должно было стать обычным методом, применяющимся для анализа действия веществ, проникающих в мозг с его внутренней поверхности. Этот метод оказалось разработать легче, чем мы ожидали, так как имеется возможность сдавливать узкий просвет тела латерального желудочка позади введенной канюли (Carmichael et al., 1963a). С этой целью в черепе делалось маленькое четырехугольное отверстие позади канюли для вливания и через это отверстие с помощью кремальеры микроманипулятора опускалась плексигласовая пластинка до тех пор, пока она не касалась твердой мозговой оболочки. Затем пластинка опускалась глубже еще на 3 мм, для того чтобы сдавить вентрикулярный просвет. Левая часть рис. 44 показывает положение плексигласовой пластинки с прижатым ею полушарием, череп

Рис. 42. Электроэнцефалограмма кошки, наркотизированной пентобарбитоном, обездвиженной флакседилом и находящейся на искусственном дыхании (по Feldberg, Fleischhauer, 1962).

Перфузия раствором тубокурарина в концентрации 1 : 5000 обоих латеральных желудочков к сильвиеву водопроводу. Обозначения те же, что и на рис. 41.

А Б

I

II

III

IV

В

Г

Д

и твердая мозговая оболочка удалены. Такая компрессия не вызывает никаких изменений со стороны дыхания, кровяного давления или сердечного ритма, а также не влияет на жизнеспо-

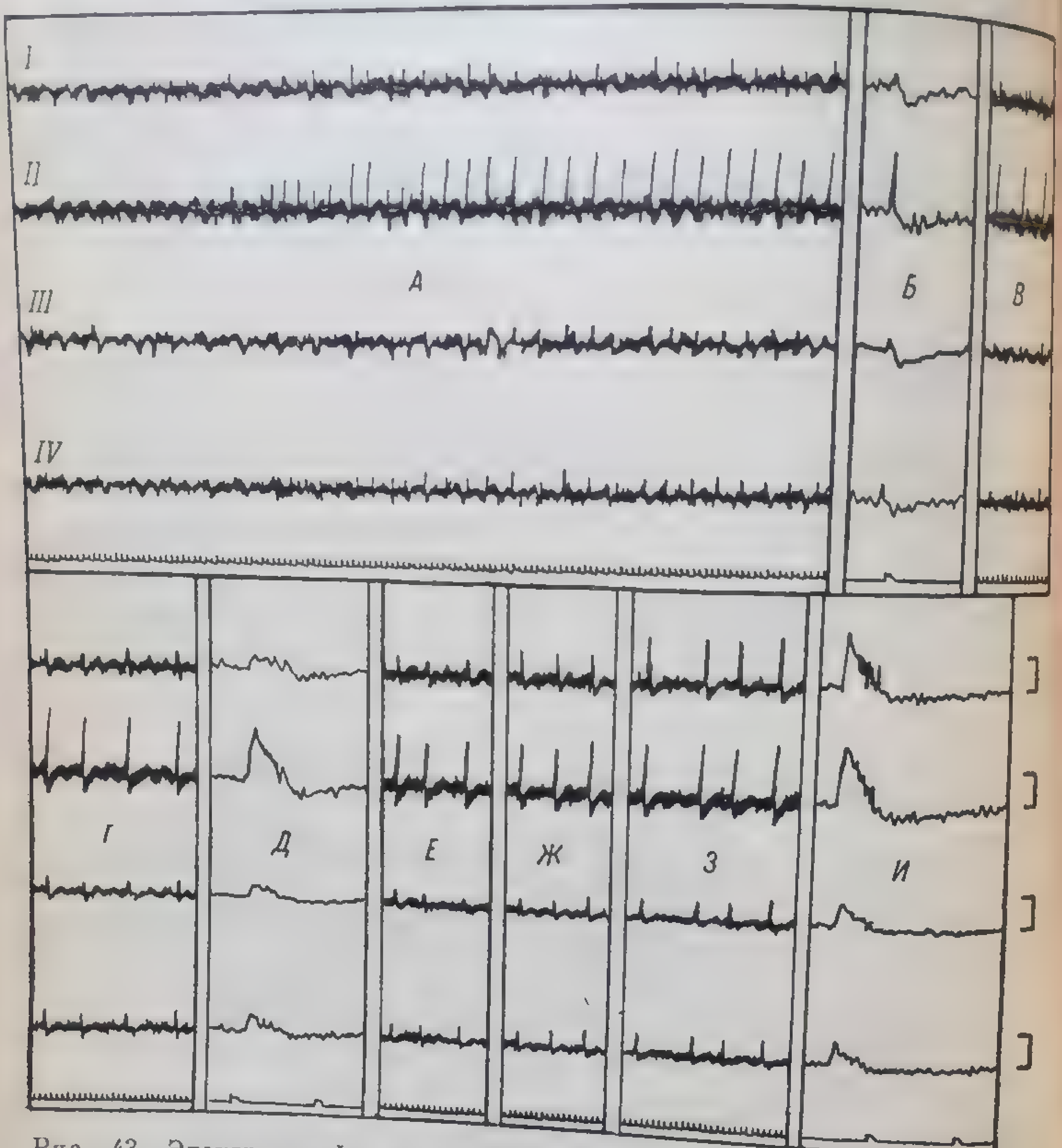


Рис. 43. Электроэнцефалограмма кошки, наркотизированной пентобарбитоном, обездвиженной флакседилом и находящейся на искусственном дыхании (по Feldberg, Fleischhauer, 1962).

От *А* до *Д* — перфузия левого латерального желудочка к водопроводу раствором тубокурарина в концентрации 1 : 1000, а правого латерального желудочка — искусственной спинномозговой жидкостью. Между *Е* и *Ж* перфузия тубокурарином также и правого латерального желудочка к водопроводу. Обозначения те же, что на рис. 40.

собность полушария спереди и позади места сдавления. Эффективность компрессии определяется в конце эксперимента перфузией бромофеноловой синькой вместо фармакологического вещества.

На правой части рис. 44 показан мозг, который перфузировали бромофеноловой синькой из обеих канюль, но после исключения из перфузии задней половины левого латерального желудочка при помощи компрессии. После перфузии кошка убивалась и крыши латеральных желудочков удалялись так, чтобы обнажить гиппокамп и хвостатое ядро. Фотография показывает отчетливую разницу в окраске между двумя сторонами. На правой стороне гиппокамп, а также хвостатое ядро сильно окрашены, в то время как на сжатой левой стороне краска попала только в хвостатое ядро. Следовательно, компрессия не дала краске проникнуть в заднюю половину этого желудочка.

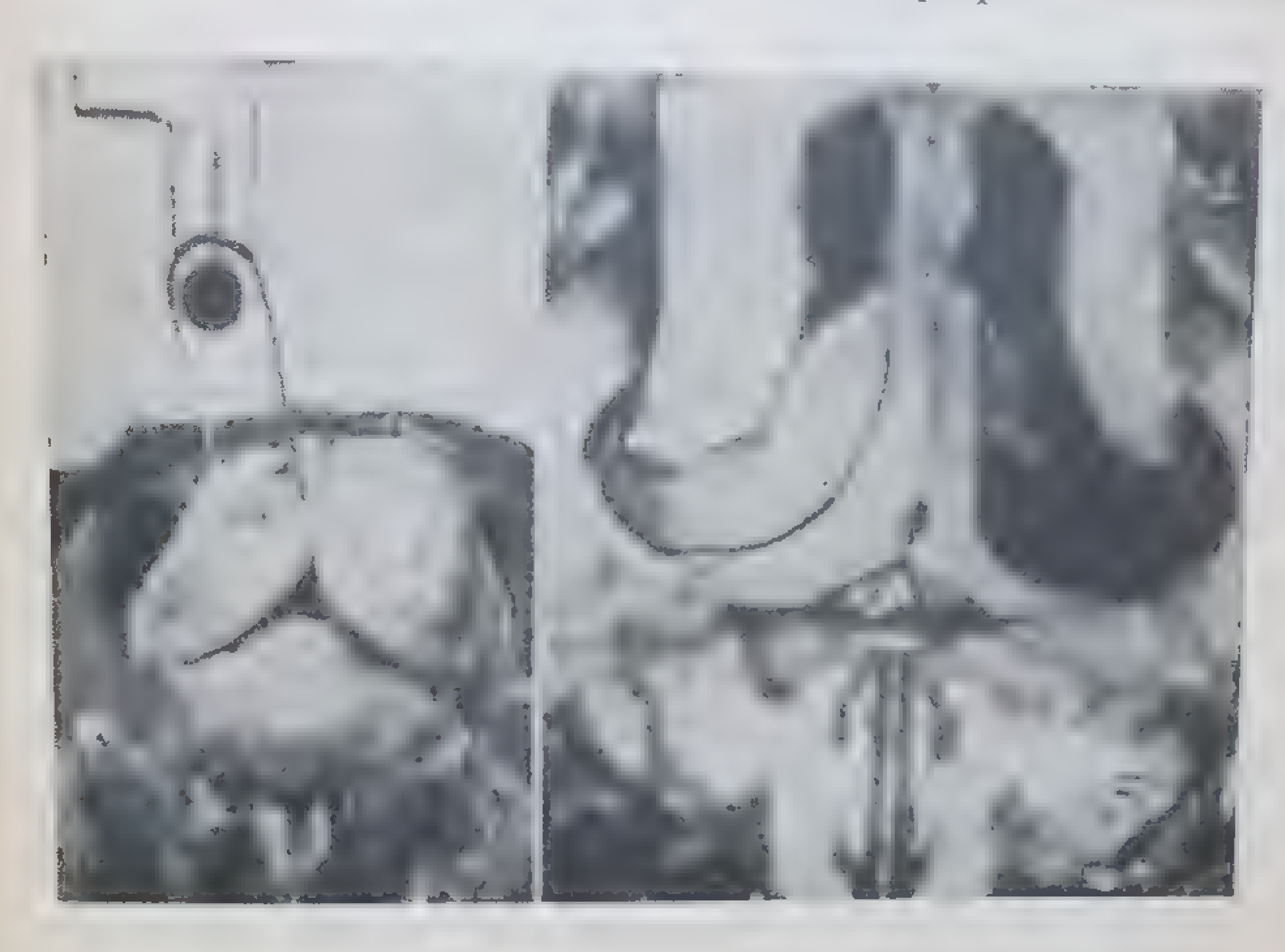


Рис. 44. Исключение задней половины левого латерального желудочка при перфузии мозговых желудочков кошки (по Carmichael et al., 1963a).

Слева положение опущенной плексигласовой пластинки, вызывающей компрессию левого полушария; мозг налит формалином из аорты, череп и твердая мозговая оболочка удалены, обе желудочковые канюли вынуты, видна канюля в водопроводе (it situ); *справа* — различие в окраске стенок латеральных желудочков после перфузии бромофеноловой синькой. Крыша обоих латеральных желудочков удалена.

Когда тубокурарином перфузировался латеральный желудочек, задняя половина которого была исключена описанным способом, перфузия могла продолжаться в течение часа или дольше, не вызывая патологических разрядов, но, когда компрессия устранялась и тубокурарин мог проникнуть в заднюю половину желудочка, патологические разряды возникали через несколько минут.

На какие же структуры действует тубокурарин, когда вызывает патологический разряд? Мы можем исключить прозрачную

перегородку и головку хвостатого ядра. Они подвергаются действию тубокурарина, который проникает из передней части латерального желудочка. Остаются три структуры, на которые может действовать тубокурарин: гиппокамп, миндалевидные ядра и кора грушевидной извилины. Патологические разряды должны явиться результатом активации одной из этих структур. И из того, что мы знаем о функции этих структур, по результату электрической стимуляции или активации другими средствами, мы можем с уверенностью заключить, что разряд возникает при действии тубокурарина или на гиппокамп, или на миндалевидные ядра, или на оба эти образования.

Метод, который был использован для дифференцировки, заключался во введении в миндалевидные ядра и гиппокамп игольчатых электродов для одновременной регистрации ЭЭГ с этих образований и затылочной коры. Требовалось установить, где раньше появляются разряды (Feldberg, Fleischhauer, 1963). Результат был отчетливым. В миндалевидных ядрах разряды появлялись позже, чем в коре, например в опыте на рис. 45 они обнаруживались на 3 мин. позже, чем в затылочной коре. Верхние записи этого рисунка *А—Г* отражают потенциалы правой затылочной коры, а нижние — потенциалы левого миндалевидного ядра. Запись *А* сделана перед перфузией тубокурарином правого латерального желудочка, а записи *Б* и *Г* — во время перфузии. Отрезок *Б* показывает развитие патологических пиковых разрядов в затылочной коре; в миндалевидном ядре они еще не регистрируются. Здесь пики появляются только через 4 мин. (этот момент зарегистрирован на отрезке *В*). Сначала пики маленькие и появляются реже, чем пики в затылочной коре, но синхронно с ними; однако в конце записи *В* они не только увеличиваются, но каждому корковому пику соответствует сходный разряд в миндалевидном ядре. С этого момента такое положение продолжается. Запись *Г* сделана через 3 мин. после *В*.

Нужно отметить, что патологические разряды в гиппокампе всегда начинались раньше, а при слабых концентрациях тубокурарина намного раньше, чем в затылочной коре. Из результатов этих двух серий опытов следует, что патологический разряд является результатом действия тубокурарина не на миндалевидное ядро, а на гиппокамп. На этом мы закончим анализ возникновения судорожных разрядов.

Рис. 45. Развитие патологического пикового разряда, записанного одновременно двумя униполярными электродами в правой затылочной коре (*верхние записи*) и правом миндалевидном ядре (*нижние записи*) во время перфузии раствором тубокурарина в концентрации 1 : 5000 правого латерального желудочка к водопроводу у кошки, наркотизированной хлоралозой (по Feldberg, Fleischhauer, неопубликованные данные).

А — перед перфузией, *Б*—*Г* — через 13, 17 и 20 мин. после начала перфузии. Калибровка 600 мкв. Время — в секундах.

А

Б

В

Г

Относительно этих разрядов существует и другая проблема, о которой у нас есть некоторые сведения. Почему разряд происходит синхронно в обоих полушариях, когда тубокурарином перфузируются оба латеральных желудочка? Происходит ли это благодаря тому, что на возникновение разряда влияет другая область из третьего желудочка, активируемая тубокурарином, или из-за того, что синхронизация устанавливается через одну из связей между полушариями: мозолистое тело, *psalterium* или

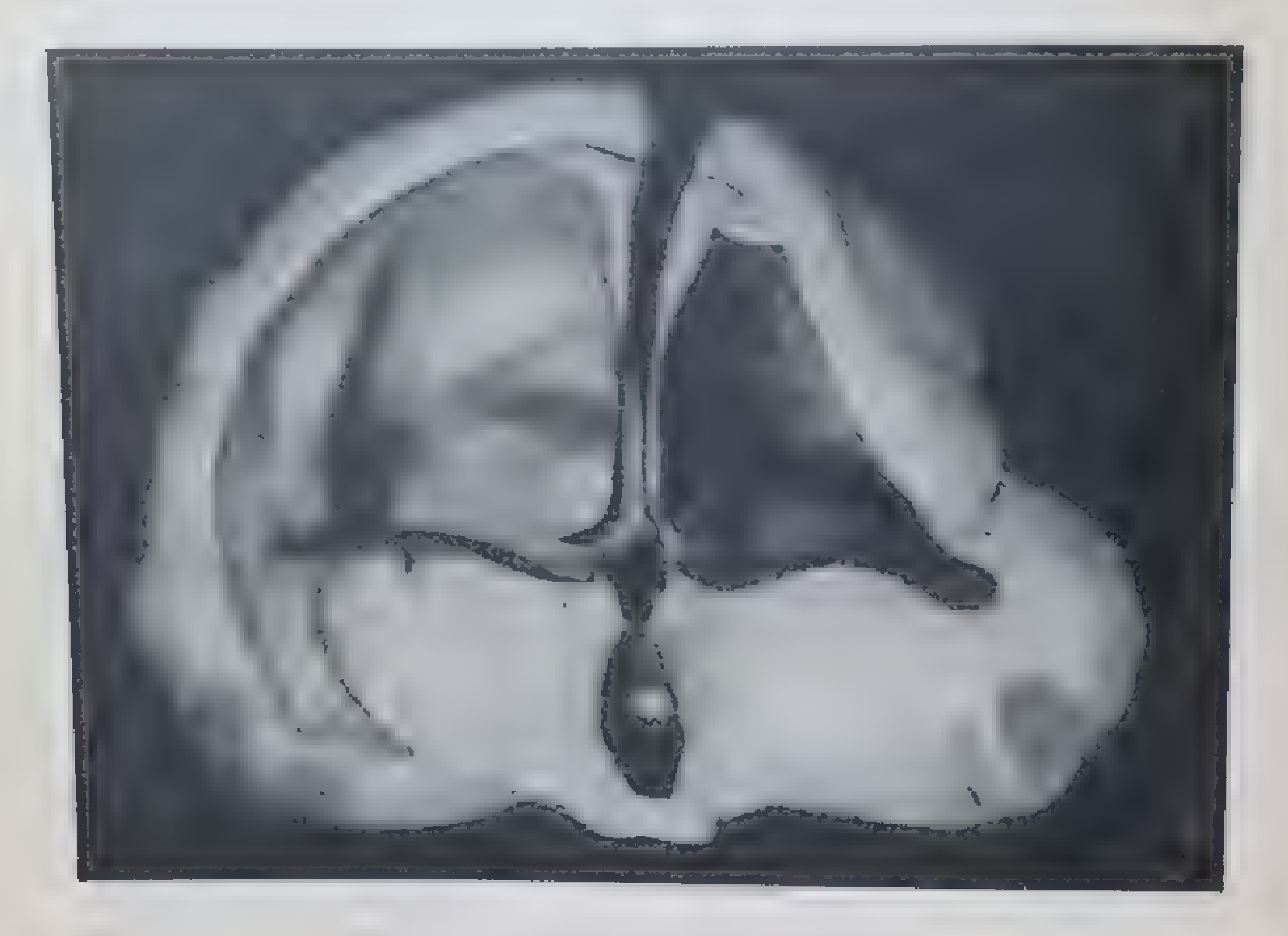


Рис. 46. Передняя половина мозга кошки, лишенного мозолистого тела (по Carmichael, Feldberg, Fleischhauer, неопубликованные данные).

переднюю комиссуру? Ответ дал опыт на кошке с мозгом, имеющим аномалию. В этом опыте оба латеральных желудочка перфузировались тубокурарином и в обоих полушариях были зарегистрированы патологические разряды пиков и эпизоды, но они не были синхронными. Каждый разряд в полушарии происходил независимо. Причина этого стала ясна после разреза мозга. На рис. 46 представлена фотография передней половины этого мозга. Латеральные желудочки чрезвычайно увеличены и их стенки состоят лишь из тонкого слоя коры мозга. Вдобавок отсутствует мозолистое тело. Вместо этого два полушария полностью разделены двумя тонкими мембранами, дорсальным продолжением которых является поясная извилина, а вентральным — таламус. Эти мембраны не характерны для водянки головы, возникшей у взрослого животного, но являются признаком аномалии развития, т. е. недоразвития мозолистого тела. Вместе с тем передняя комиссура имеется и видна на фотографии как белая структура в глубине расширенного желудочка. Таким образом, это не во-

дянка головы, как это известно из других экспериментов, а отсутствие мозолистого тела, что, по-видимому, и приводит к расстройству синхронизации патологических разрядов в обоих полушариях.

Глубокие изменения электрической активности мозга, вызванные интравентрикулярной инъекцией тубокурарина, не ограничиваются корой головного мозга, гиппокампом или миндалевидными ядрами. Сходные изменения впервые зарегистрированы Райтом в коре мозжечка и зрительном бугре (Wright, 1955), а позднее Малькольмом, Шервудом, Смитом и Фельдбергом (Feldberg et at., 1956, 1957; Feldberg, 1959) при микроэлектродном отведении от верхней

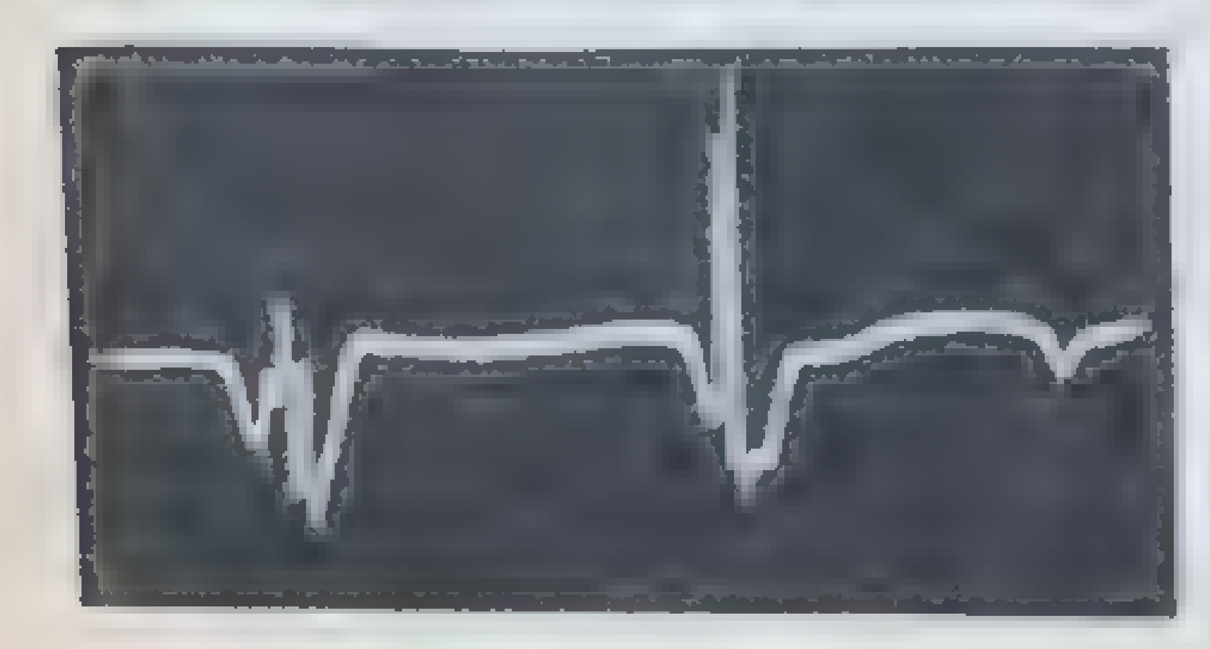
Рис. 47. Часть эпизода активности после интравентрикулярной инъекции 200 мкг тубокурарина кошке под хлоралозовым наркозом (по Feldberg, Malcolm, 1959).

В каждой из трех пар записей верхняя — отведение от первичной сенсорной зоны, нижняя — от клеточного слоя гиппокампа. Калибровка напряжения относится к отведениям фокальным электродом.

части гиппокампа различных таламических и субмамиллярных областей, а также верхних бугров четверохолмия. Два основных эффекта, которые мы при этом наблюдали, проявлялись в возникновении эпизодов, состоящих из вспышек высокоамплитудной активности и увеличении вызванного ответа при стимуляции чувствительных кожных нервов. Эти эпизоды очень напоминают активность, зарегистрированную в затылочной коре, поэтому интересно проиллюстрировать ее при записи с помощью микроэлектродов, находящихся в верхней части гиппокампа. На рис. 47 показана такая эпизодическая активность, зарегистрированная из клеточного слоя гиппокампа (нижние записи), а также из первичной сенсорной области коры мозга (верхние записи) после интравентрикулярной инъекции 200 мкг тубокурарина. Характерной особенностью электрической активности, записанной этим электродом, является появление вспышек пиков большой амплитуды,* которые возникают одновременно со вспышками повышенной электрической активности в коре и подкорковых

* Термин «пик» в этих опытах, когда регистрация производилась микроэлектродом, относится к действительным пикам, в отличие от так называемых пиков на ЭЭГ, которые представляют собою острые волны.

структурах. Наличие высоковольтных пиков в гиппокампе является результатом записи синхронного разряда от компактного слоя клеток, который является характерной особенностью гистологической структуры гиппокампа. Развитие этой активности в течение эпизода показано на рис. 47 и проиллюстрировано при большей скорости развертки на рис. 48. Верхняя запись (рис. 48) показывает две небольшие положительные волны, причем первая сопровождается маленьким одиночным пиком. На средней записи, сделанной несколькими секундами позже, видны увеличивающиеся в размере пики, которые развиваются после начала медленных волн. Нижняя запись показывает пиковую активность на высоте развития эпизода. В то время, когда проводились эти эксперименты, еще не было известно, что патологическая активность,



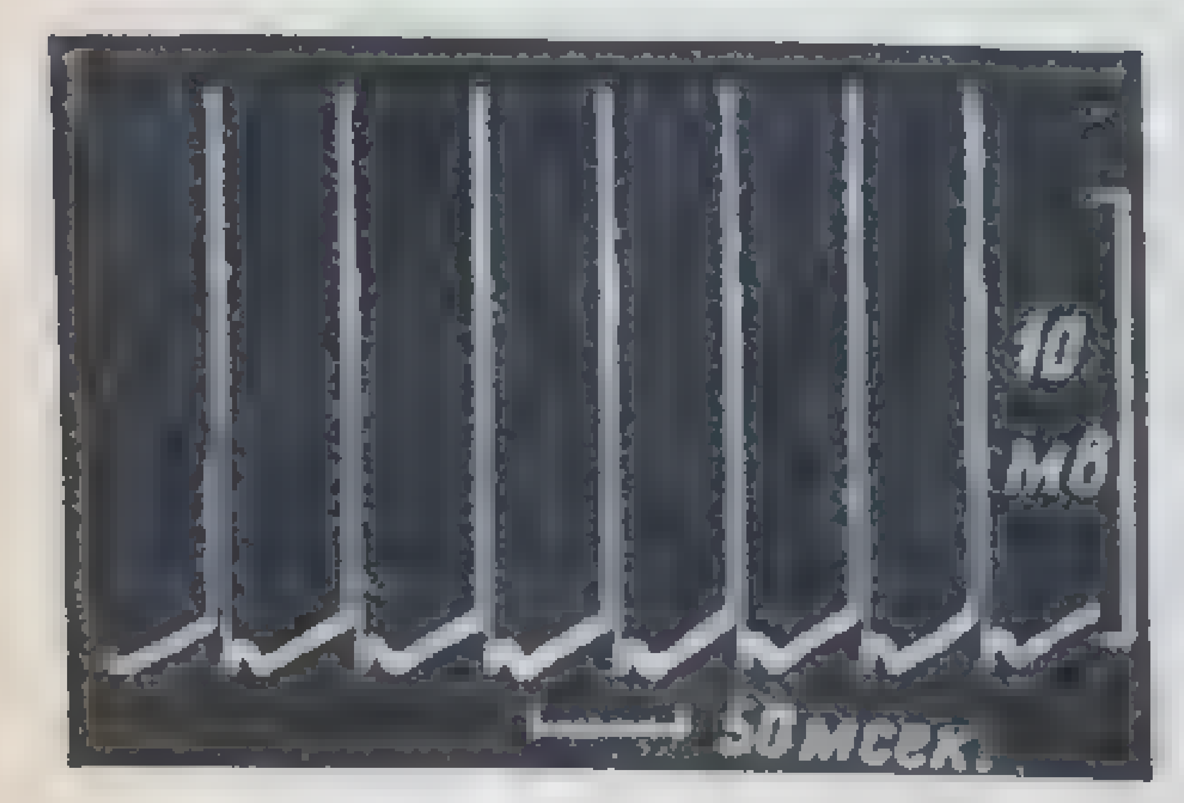


Рис. 48. Те же опыты, что и на рис. 47, но записанные с большой скоростью. Развитие большой пикоподобной активности в клеточном слое гиппокампа отводится микроэлектродом во время эпизода (по Feldberg, Malcolm, 1959).

регистрируемая в коре, возникает в гиппокампе и проецируется главным образом на кору затылочной доли. Поэтому вполне вероятно, что если бы корковое отведение было сделано из более задней области, то были бы получены волны значительно большей амплитуды, чем те, которые регистрировались из первичной сенсорной области.

В работе Кэрпье и Малькольма (Gairnie, Malcolm, 1960), в которой отмечено увеличение вызванных ответов при интрацистернальном введении тубокурарина, сделан вывод о том, что тубокурарин, для того чтобы вызвать этот эффект, должен пройти в субарахноидальное пространство и достичь сенсорной области коры. Это заключение позволяет предположить различные места действия тубокурарина в случае, когда он усиливает вызванный ответ и способствует появлению патологических сдвигов ЭЭГ, т. е. разряду ритмических поверхностно-негативных пиков и эпизодов.

Связь судорожных разрядов с вегетативными эффектами и клоническими судорогами

Две характерные особенности патологических разрядов, возникающих при интравентрикулярном введении тубокурарина, указали с самого начала на место действия тубокурарина. Преобладание разряда на стороне инъекции позволило предположить, что это структуры из латерального желудочка, а его появление на ЭЭГ сначала в затылочном отведении указало на гиппокамп, так как электрическая стимуляция его вызывает судорожные разряды, которые проецируются на затылочные доли и с трудом регистрируются из фронтальных областей (Creutzfeldt, 1956).

Благодаря этим указаниям мы обратились к данным о судорожных разрядах, берущих свое начало в гиппокампе или миндалевидных ядрах. Например, то, что судорожные разряды возникают вследствие гипергликемии или в гиппокампе, или в миндалевидных ядрах и только позже распространяются на остальной мозг (Tokizane, Sawyer, 1957). То же самое относится к судорожным разрядам, возникающим вслед за интракаротидными инъекциями гипертонических растворов (Sawyer, Gernandt, 1956). Показано также, что порог судорожных разрядов в гиппокампе ниже, чем в любых других областях мозга, как было впервые установлено Юнгом (Jung, 1950) и позднее подтверждено многими другими исследователями (см. литературу: Green, 1960). Данные о низких порогах судорожной активности миндалевидных ядер приведены в работе Джибс и Джибс (Gibbs, Gibbs, 1936). Эти данные в последующем подтверждались (для справки см. Gloor, 1960). Множественные пики также являются характерной особенностью разрядов, исходящих из гиппокампа. Петче и Монье (Petshe, Monnier, 1954) зарегистрировали в коре мозга кроликов разряды, вызванные электрической стимуляцией через игольчатый электрод, который постепенно вводился в мозг. Множественные пики были зарегистрированы только тогда, когда конец стимулирующего электрода находился в гиппокампе. Получено также доказательство того, что инъекции небольших количеств ацетилхолина с эзерином или карбахола * в гиппокамп вызывают судорожные разряды (McLean, 1957). Наличие продолжительной односторонней патологической активности, вызванной тубокурарином во время перфузии одного латерального желудочка, согласуется с тем фактом, что разряд из миндалевидного ядра проецируется главным образом на ипсилатеральные структуры (Gloor, 1957).

Мы думали о миндалевидных ядрах и по другой причине. Электрическая стимуляция их вызывает не только судорожный разряд, но также и подавление барбитуровых веретен (Feindel, Gloor,

* Название препарата, принятое в СССР,—карбахолин. *(Прим. ред.)*

1954), а также различные вегетативные эффекты: мидриаз, сокращение мигательных перепонок, подъем артериального давления и пилоэрекцию (Kaada, 1951; Koikegami, Joshida, 1953; Gastaut, 1952; Kaada et al., 1954; Gloor, 1960). То же самое вызывал тубокурарин.

Связь с вегетативными эффектами. Во всех экспериментах при перфузии тубокурарином были периоды, когда патологические

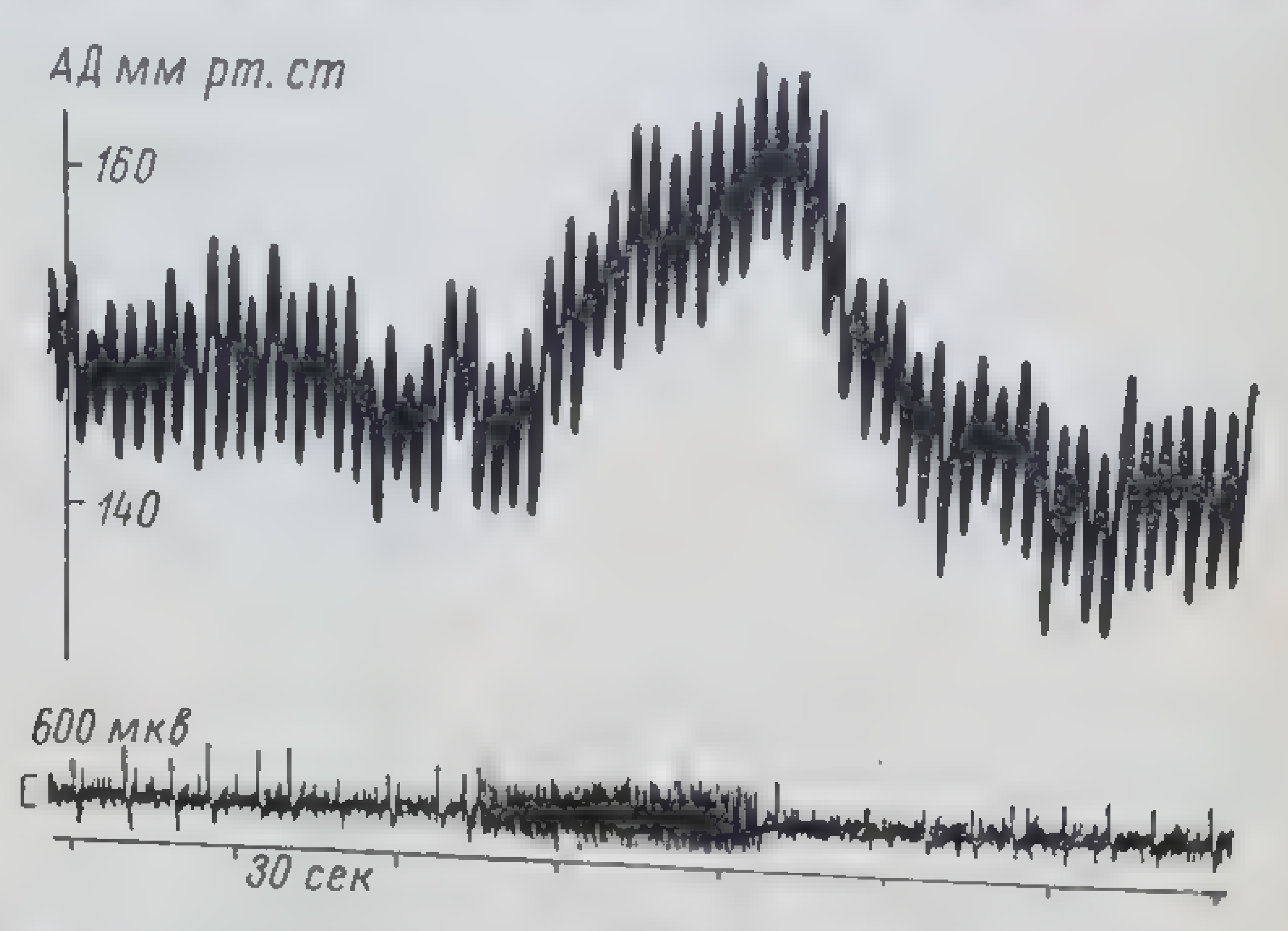


Рис. 49. Артериальное давление и ЭЭГ кошки, наркотизированной пентобарбитоном, обездвиженной флакседилом и находящейся на искусственном дыхании. Записи получены во время перфузии раствором тубокурарина в концентрации 1 : 5000 левого латерального желудочка к водопроводу. ЭЭГ отводится от левой затылочной доли. Отражение эпизода на артериальном давлении (по Feldberg, Fleischhauer, неопубликованные данные).

разряды ассоциировались с вегетативными эффектами. Неожиданные небольшие сокращения мигательных перепонок совпадали с пиковыми разрядами, а периоды максимальных сокращений — с эпизодами. Пики сопровождались небольшим кратковременным расширением зрачков, в то время как за началом эпизода немедленно следовал максимальный или почти максимальный мидриаз. В течение последующего электрического молчания зрачки снова сужались и мигательные перепонки расслаблялись. Во время эпизода артериальное давление возрастало, продолжая оставаться повышенным в течение периода эпизодической активности и, как только она прекращалась, кровяное давление падало. Иногда во время периода электрического молчания кровяное давление падало ниже первоначального уровня. Когда ритмические разряды появлялись снова, оно опять постепенно поднималось. Эта связь между подъемом кровяного давления и эпизодом показана на рис. 49. В опытах, в которых эпизоды происходили часто и были

более продолжительными, большое впечатление производило наблюдение за отражением начала и конца каждого эпизода на артериальном давлении. Изменения кровяного давления при ритмических пиковых разрядах наблюдались только в редких случаях. Это могло происходить, когда наркоз становился поверхностным и кровяное давление колебалось. В этих условиях за каждым множественным пиком следовал небольшой кратковременный прессорный эффект.

Отчетливой была связь между электрической активностью и пилоэрекцией, причем последняя всегда происходила волнами: за небольшим пиком следовала небольшая волна пилоэрекции на конце хвоста, а за большим пиком — сильная волна, захватывающая хвост и распространяющаяся на спину. Когда после короткого интервала друг за другом следовали два пика, наблюдались две наложенные друг на друга волны пилоэрекции. Эпизод приводил к сильной и устойчивой пилоэрекции, которая наступала не плавно, а в несколько ступеней, причем волосы были настолько взъерошены, что становилась видимой кожа. Как только эпизод кончался, пилоэрекция прекращалась и волосы в течение периода электрического молчания ложились, но при повторном появлении первых небольших пиков снова на кончике хвоста появлялись маленькие волны пилоэрекции.

Однако связь между судорожным разрядом и вегетативными эффектами была далеко не абсолютной. Каждый из вегетативных эффектов появлялся в разное время, а устойчивый подъем артериального давления, мидриаз и сокращение мигательных перепонок наблюдались перед началом судорожных разрядов. В то же время патологические ритмические пиковые разряды могли продолжаться в течение долгих периодов, прерываться время от времени эпизодами, но не сопровождались вегетативными эффектами. Кроме того, опыты с бромофеноловой синькой показали, что судорожный разряд, сходный с разрядом, вызываемым тубокурарином и, вероятно, также возникающий в гиппокампе, не обязательно связан с вегетативными эффектами. Из-за быстрого проникания этой краски в мозговую ткань мы с Флейшгауэром начали использовать ее для контролирования распределения перфузионной жидкости в вентрикулярной системе. Но вскоре мы обнаружили, что краска не была индифферентным веществом и оказывала некоторое действие, сходное с тубокурарином. Один эффект — чесательные движения, вызываемые нанесением краски на верхнюю треть шейного отдела спинного мозга, — уже упоминался (см. стр. 46). Вдобавок при перфузии через вентрикулярную систему бромофеноловая синька вызывала также судорожные разряды, начинавшиеся ипсилатерально в затылочной доле при односторонней перфузии и отсутствовавшие, когда задняя половина латерального желудочка исключалась из перфузии. Но бромофеноловая синька не вызывала ни одного из вегетативных

эффектов и не подавляла барбитуровые веретена. Таким образом, вегетативные эффекты и судорожные разряды являются независимыми реакциями, но все же между ними имеется связь. То же самое относится к соотношению между судорожными разрядами и клоническими подергиваниями.

Связь с клоническими сокращениями мышц. Из экспериментальных данных, о которых сообщено в литературе, видно, что связь между судорожными разрядами в гиппокампе или миндалевидных ядрах и судорогами или тонико-клоническими движениями не очень выражена и во всяком случае она не представляется простой. Энди и Экерт (Andy, Akert, 1955) обнаружили, что электрическая стимуляция гиппокампа у кошек не приводит к судорогам до тех пор, пока распространение судорожных разрядов ограничивается гиппокампом и ассоциативными областями коры. Только когда они распространяются на сенсо-моторную область, развивается судорожная активность. Пампилионе и Фальконе (Pampiglione, Falconer, 1960) указывают, что, в противоположность наблюдениям на животных, у человека электрическая стимуляция гиппокампа никогда не приводит к тоническим или клоническим движениям. Тем не менее судорожная активность наступает вслед за повреждением, вызывающим раздражение в гиппокампе. В опытах такого рода, проведенных Блумом и Либаном (Blum, Liban, 1960) и Блумом, Магнесом, Бенталом и Либаном (Blum et al., 1961), разрушения ограничивались гиппокампом. Одностороннее введение холодного желе вольфрамовокислого натрия вызывало образование мелких цист в задней части вентрального гиппокампа. Даже если непосредственно вызывающая судороги импульсация, следующая за этими повреждениями, не возникает прямо в гиппокампе, а в другой области, где судорожные разряды являются следствием патологической активности гиппокампа, важность этих данных, основанных на опытах с повреждением, не уменьшается.

Некоторые моторные реакции вызываются у животных электрической стимуляцией миндалевидного ядра. Литературные данные были суммированы рядом авторов (Magnus, Lammers, 1956; Gloor, 1960; Ursin, Kaada, 1960). Главные моторные эффекты появляются в виде резких взмахов головой, односторонних подергиваний мимических мышц, усов, век и ушей, жевательных движений и сокращений языка. Тонико-клонические движения лап наблюдались лишь изредка.

В наших экспериментах на ненаркотизированных кошках интравентрикулярно введенный тубокурарин вызывал общие судороги, приступы которых следовали через короткие интервалы. Эти судороги могли быть сняты внутрибрюшинным введением пентобарбитона; при этом или прекращалась вся мышечная активность, или оставались небольшие клонические подергивания (Feldberg, Sherwood, 1954a, 1954b). Если эти подергивания пред-

ставляют собой резистентные в отношении пентобарбитона остатки судорожной активности, наблюдавшиеся у ненаркотизированных кошек, то при обсуждении их связи с патологическими разрядами мы имеем дело с одной из фундаментальных проблем эпилепсии — связью между судорогами и судорожными разрядами.

При перфузии тубокурарином мозговых желудочков наркотизированных кошек мы наблюдали определенную последовательность явлений. Клонус начинается с дыхательных мышц, что проявляется резкой инспираторной одышкой, увеличивающейся по силе и частоте, а затем он распространяется на мышцы шеи, плеча и морды, после чего на мышцы передних конечностей и, наконец, на мышцы задних конечностей. Клонус, который может также вовлекать наружные мышцы глаза, происходит синхронно во всей мускулатуре. Сначала появляется клонус дыхательной мускулатуры, в результате чего короткие инспираторные усилия налагаются на регулярный ритм дыхания. Наконец, когда инспираторные движения становятся сильными и происходят часто, ритмичные фазы дыхания больше не различимы. Тогда вентиляция легких может поддерживаться быстрыми последовательными клоническими сокращениями дыхательной мускулатуры.

Эти клонические подергивания могут протекать без появления патологических пиков, а пики могут наблюдаться без подергиваний, но на кульминации действия тубокурарина существует очень тесная связь между пиками и подергиваниями. Часто инспираторные мышечные движения начинаются незадолго до появления патологических разрядов; когда появляется несколько пиков, некоторые из них, но не все, совпадают с дыхательными движениями; однако последних намного больше, чем пиков. По мере развития клонуса связь становится теснее и, наконец, когда пики приобретают характер множественных, каждый из них совпадает с сокращением, а каждое сокращение — с пиком. Но даже тогда, когда соотношение между пиками и клоническими сокращениями становится равным один к одному, связь между ними не делается абсолютной, так как размер пиков не всегда коррелирует с силой клонуса. По мере развития пиковой активности могут появляться более мелкие пики, рассеянные между большими, и каждый пик, большой или малый, сопровождает судорожные подергивания. Однако подергивания, совпадающие с большими пиками, не обязательно сильнее тех, которые совпадают с меньшими пиками.

Многие стороны в развитии связи между клонусом и разрядами пиков представлены на рис. 50, на котором электроэнцефалограммы, записанные при лобных и затылочных отведениях, представлены рядом с записями дыхания, сделанными одновременно на закопченном барабане кимографа. Момент возникновения каждого пика на ЭЭГ обозначен на кимограмме, причем большому пику соответствует более высокий взмах сигнальной ли-

нии. Запись *Б* показывает, что клонус дыхательных мышц может происходить без пиков, а пики без клонуса. Записаны шесть больших пиков: первые три из них — одиночные, остальные множественные. Каждый из множественных пиков и только второй из трех одиночных совпадают с резким инспираторным движением. Но имеются два таких движения без пиков. Запись *В* показывает, что клонус дыхательных мышц происходит чаще, чем пики. На 17 сокращений дыхательных мышц приходится только 4 больших пика. Они носят характер множественных и совпадают с дыхательными движениями. На записи *Г* частота пиков увеличилась, между большими пиками появились маленькие. Отношение между пиками и клонусом дыхательных мышц стало один к одному, но интенсивность их сокращений не связана с размером пиков. Запись *Д* включает клонус правой передней лапы, на которую он распространился. Каждое клоническое сокращение лапы и дыхательных мышц, кроме одного, совпадает с пиками, но опять-таки нет связи между силой клонуса в лапе и величиной пика.

Отсутствие тесной связи между клонусом и пиковыми разрядами иллюстрируется следующим фактом: одно из этих проявлений может исчезать без изменения другого или такие изменения проявляются очень слабо. Мы рассматривали клонус как резистентный в отношении пентобарбитона остаток судорожной активности, вызванный у ненаркотизированной кошки интравентрикулярным введением тубокурарина. Утверждая это, мы имели в виду, что клонус все еще появляется, когда это наркотическое средство дается в количествах, достаточных для того, чтобы блокировать судорожную активность. Когда, однако, пентобарбитон дается в больших количествах, клонус также уменьшается или исчезает, и это не оказывает никакого действия на величину пиков, хотя их частота может уменьшиться. Эффект такого рода показан на рис. 51. На записи *А* каждый пик совпадает с интенсивным дыхательным движением и клонической судорогой в лапе. На записи *Б* после внутривенного введения пентобарбитона подергивания в лапах исчезали, а движения дыхательной мускулатуры стали намного слабее; они стали также менее частыми. В других подобных опытах внутривенное введение пентобарбитона снимало также резкие сокращения дыхательных мышц, и это иногда происходило без всякого замедления пиковых разрядов.

Рис. 50. Дыхание (*слева*) и ЭЭГ (*справа*) у кошки, наркотизированной хлоралозой (по Carmichael et al., 1962b).

А — перед перфузией, *Б—Д* — через 10, 13, 24 и 45 мин. после начала перфузии раствором тубокурарина в концентрации 1 : 5000 обоих латеральных желудочков к водопроводу. На записи *Б* и *В* белые точки указывают на появление сокращений дыхательных мышц, на *Б—Д* под записью дыхания отмечены моменты возникновения пиков. Высокий подъем сигнальной линии соответствует большому пику, низкий — малому. На отрезке *Д* выше дыхания записан клонус правой передней конечности. Отметка времени: слева — 10, справа — 1 сек. *I* и *II* — соответственно левое лобное и левое затылочное отведения, калибровка 600 мкв, негативность — вверх от нулевой линии.

А

I

II

Б

В

Г

Д

Связь клонуса с эпизодами была следующей. Ранние эпизоды, состоящие из быстрой синхронной активности высокого вольтажа, могут возникать перед началом клонуса. В других случаях во время эпизода подергивания становятся более частыми, но менее

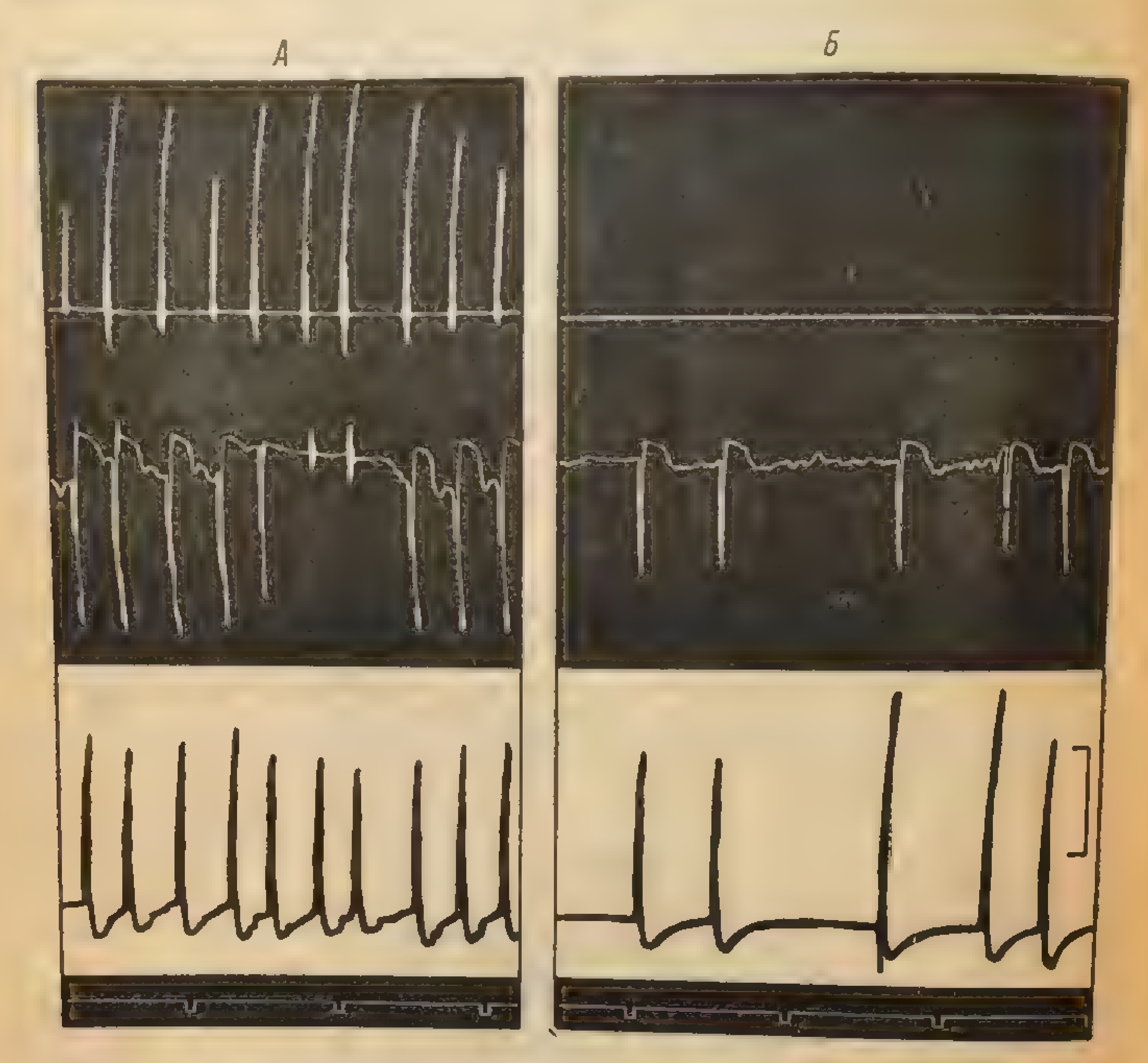


Рис. 51. Влияние внутривенного введения пентобарбитона в дозе 12 мг на клонус и судорожные разряды во время перфузии раствором тубокурарина в концентрации 1 : 5000 обоих желудочков к водопроводу у кошки, наркотизированной хлоралозой (по Carmichael et al., 1962b).

А — перед введением пентобарбитона, Б — после. *Сверху вниз:* запись сокращения правой передней лапы; дыхание, ЭЭГ (левое затылочное отведение). Для ЭЭГ калибровка 600 мкв, негативность вверх, время в секундах.

сильными и прекращаются во время последующего периода электрического молчания. В более поздних эпизодах, состоящих из серии частых множественных пиков, каждый пик совпадает с клоническим подергиванием и в течение последующего периода электрического молчания подергивания снова отсутствуют.

Анализ связи. В течение некоторого времени мы думали, что не только судорожные разряды, но также вегетативные реакции и клонус вызываются действием тубокурарина на гиппокамп и

миндалевидные ядра или только на миндалевидные ядра и что этим объясняется связь различных эффектов с патологической активностью. Мы знали, что области, на которые действует тубокурарин, вызывая эти реакции, не достигались из третьего желудочка, так как ни клонус, ни сокращение мигательных перепонок, ни ритмические изменения просвета зрачков не наблюдались, когда кончик канюли, через который вливался тубокурарин, оставался в отверстии Монро и вещество не могло попасть в латеральный желудочек. Имелись и другие данные о клонусе, которые свидетельствовали о том же. Когда один латеральный желудочек перфузировался тубокурарином, а затем другой хлоралозой, устранялся только тремор, но когда хлоралозой перфузировали тот же латеральный желудочек, что и тубокурарином, вся мышечная активность прекращалась. И все же не гиппокамп был прежде всего ответствен за эти эффекты. Это и объясняет отсутствие достаточно тесной связи. Области, на которые действует тубокурарин, когда вызывает эти реакции, достигаются из передней половины латерального желудочка, как показано опытами, в которых исключалась из перфузии его задняя половина (Feldberg, Fleischhauer, 1962; Carmichael et al., 1963).

Область возникновения вегетативных эффектов была исследована на кошках, наркотизированных пентобарбитоном и обездвиженных флакседилом; раствором тубокурарина в концентрации 1 : 500 перфузировался левый желудочек к водопроводу с исключением или без исключения задней половины желудочка. Устойчивое повышение артериального давления происходило в обоих случаях в течение первого часа перфузии, но величина прессорного эффекта так варьировала от кошки к кошке, что нельзя было сказать, уменьшило ли эффект исключение задней половины желудочка. Однако это предотвращало кратковременные подъемы артериального давления, которые встречались в других случаях в связи с поздними эпизодами. В обоих случаях также наблюдались мидриаз и сокращение мигательных перепонок и их появление не задерживалось, когда задняя половина желудочка исключалась из перфузии. Но здесь имелась и разница. Когда эта часть желудочка включалась в перфузию, возникали еще большие колебания просвета зрачков и сокращения мигательных перепонок, совпадающие с пиками и эпизодами; эти явления, за исключением небольших колебаний просвета зрачков, отсутствовали, когда исключалась задняя половина. Когда возникала пилоэрекция, разница была еще больше. Во всех опытах, в которых весь латеральный желудочек перфузировали тубокурарином, пилоэрекция появлялась между 20-й и 60-й мин. перфузии, часто была сильной и распространялась на весь хвост и спину. При исключении заднего рога латерального желудочка она наблюдалась меньше чем в $^1/_3$ опытов, но при этом была слабой и оставалась локализованной или на основании или на средней

части хвоста. В одном опыте при исключенной задней половине желудочка 60-минутная перфузия раствором тубокурарина не привела к пилоэрекции, но затем, когда весь латеральный желудочек другой стороны стали перфузировать тубокурарином, пилоэрекция, а с ней и пиковые разряды появились через 4 мин. Это раннее появление пилоэрекции после переключения перфузии тубокурарином в желудочке другой стороны указывает на то, что предыдущая перфузия вызывала такое состояние, которое требует только небольшой дальнейшей стимуляции, чтобы появилась пилоэрекция. Поэтому вегетативные реакции могут быть вызваны из областей передней части латерального желудочка, но они, по-видимому, подвергаются влиянию или усиливаются разрядами с гиппокампа.

Клонические судороги не появляются также в результате действия тубокурарина на структуры, достигаемые из задней половины латерального желудочка, так как они развиваются при исключении этой части из перфузии, но все же можно показать, что ее включение вносит разницу. Уже было упомянуто, что клонические судороги чувствительны к пентобарбитону. Углубляя пентобарбитоновый наркоз, можно достичь состояния, при котором клонические судороги развиваются при длительной перфузии тубокурарином при условии, что задняя половина желудочка включается в перфузию, иначе они не развиваются. Это также указывает на то, что они находятся под влиянием разрядов с гиппокампа и усиливаются ими (Carmichael et al., 1963 a, 1963 b).

Чтобы понять, по-видимому, абсолютную связь между пиками и клоническими судорогами, так часто встречающуюся, когда каждый пик совпадает с судорожным подергиванием и каждое судорожное подергивание — с пиком, следует вспомнить одно свойство этой связи и ввести одно новое наблюдение над ЭЭГ в тех экспериментах, в которых задняя половина латерального желудочка исключалась из тубокурариновой перфузии.

При обсуждении связи между пиками и судорогами было указано, что даже при тесной корреляции, когда каждый пик совпадал с судорожным подергиванием, а судорожное подергивание с пиком, размер пиков вовсе не отражал силы подергиваний. На рис. 50, *В* и *Г* видны маленькие пики между большими, некоторые из подергиваний, совпадающие с этими маленькими пиками, сильнее, чем те, которые совпадают с большими. Это было существенным противоречием. Вначале показалось, что тот же самый процесс, который приводил к возникновению больших пиков, нес ответственность за маленькие пики. Однако отмечено, что маленькие пики не происходят из гиппокампа.

Когда тубокурарином перфузируется только передняя половина латерального желудочка, а задняя половина исключена, на ЭЭГ, записанной с коры головного мозга, появляются неболь-

шие поверхностно-отрицательные волны, которые на медленно движущейся бумаге выглядят как маленькие пики. Но на быстро движущейся бумаге видно, что они имеют бо́льшую длительность и не так остры, как большие пики. Судорожные подергивания совпадают с этими электрическими процессами на ЭЭГ. Когда компрессия устраняется и тубокурарин может войти в заднюю половину латерального желудочка, настоящие большие пики появляются через несколько минут. Сначала они не связаны с маленькими волнами и возникают менее часто; однако через некоторое время они синхронизируются с маленькими волнами, но все еще имеют меньшую частоту. Во время этой фазы синхронизация ЭЭГ, записанная на медленно движущейся бумаге, содержит «маленькие волны», разбросанные между большими, но позже частота последних увеличивается и при достижении частоты маленьких волн или пиков происходит полная синхронизация. Эта последовательность явлений объясняет как наличие, так и отсутствие связи между пиками и судорожными подергиваниями. Это предел, до которого дошел наш анализ, и следующим шагом, конечно, должно быть выяснение того, какие структуры активируются и несут ответственность за маленькие волны на ЭЭГ и за клонические судороги, когда тубокурарин проникает в стенку передней половины латерального желудочка.

Выводы, сделанные на основе экспериментов, в которых задняя половина латерального желудочка исключена из перфузии, отличаются от сделанных ранее на основании тех опытов, в которых тубокурарин перфузировался через латеральный желудочек, а отток собирался из различных точек между третьим желудочком и цистерной (Feldberg, Malcolm, 1959). В этих опытах оказалось, что водопровод или, скорее, слой серого вещества вокруг водопровода являются самой чувствительной областью, при раздражении которой можно было вызвать мышечные эффекты, включая судороги вообще. Возможно, что мышечные судороги могут быть вызваны из различных областей, когда тубокурарин перфузируется через всю вентрикулярную систему.

В этой связи стоит вспомнить эксперименты с интравентрикулярной инъекцией кошке вируса болезни Ньюкастла. Ритмичные клонические сокращения языка, нёба, челюстей и конечностей развивались через 40—60 час. после заражения. Этот клонический разряд происходил из сравнительно низких уровней центральной нервной системы — нижнего отдела мозгового ствола и спинного мозга. На рис. 52 показаны такие ритмические клонические сокращения языка, что, по-видимому, является результатом повреждений, вызывающих раздражение в мозговом стволе, потому что эти сокращения оставались не только после децеребрации, но и после последующего поперечного разреза спинного мозга на уровне атланто-окципитального соединения.

Кроме этих экспериментов с вирусами болезни Ньюкастла, наши основные опыты по изучению судорожной активности и судорожных разрядов пока касались только тубокурарина и бромофеноловой синьки. Оба они являются веществами, которые нормально не встречаются в спинномозговой жидкости и не проникают через гемато-энцефалический барьер. Но «...анализ места происхождения судорожных разрядов, вызванных этими веществами при проникновении их в мозговую ткань из мозго-

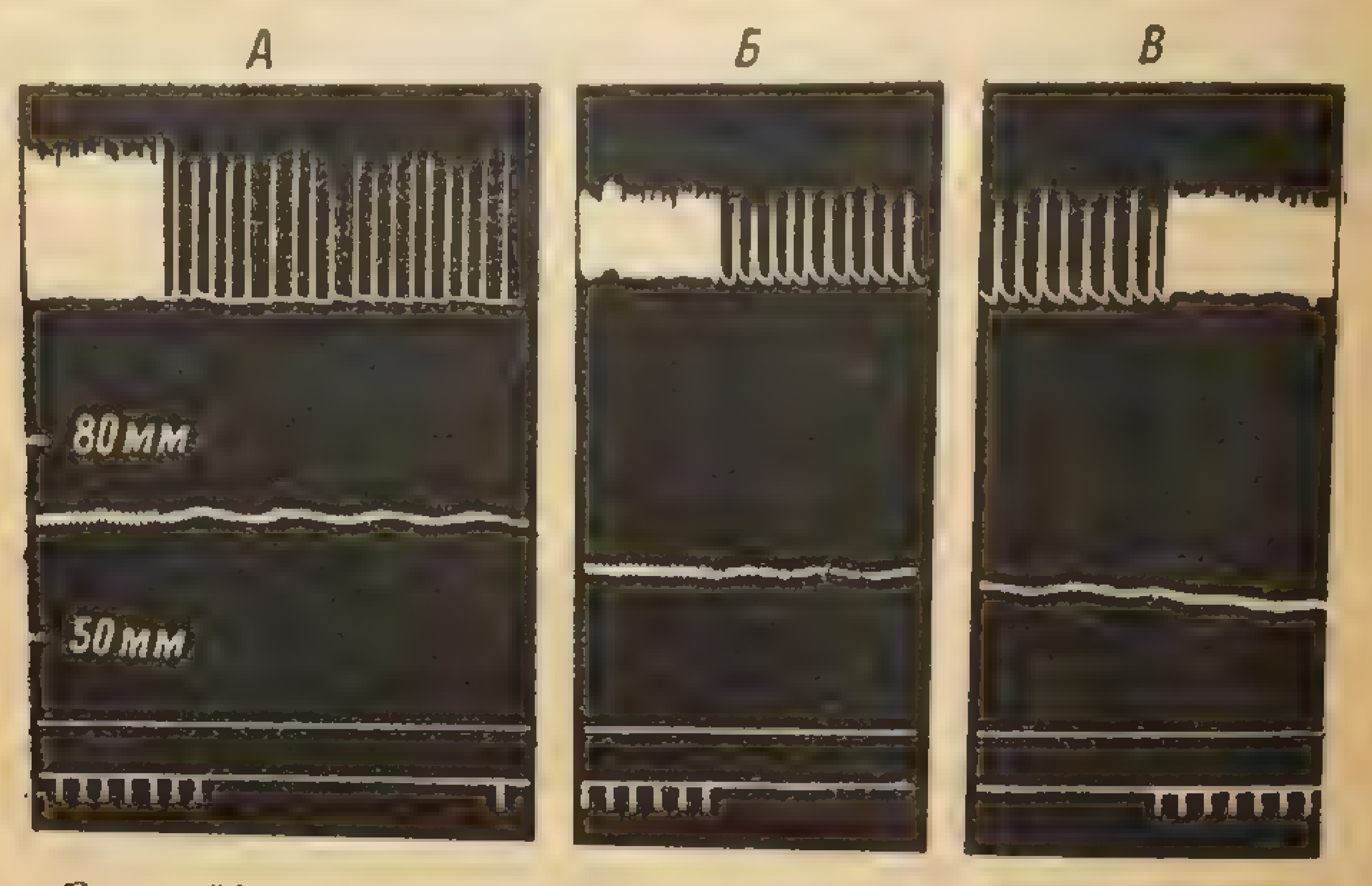


Рис. 52. Клонические сокращения языка кошки, зараженной интравентрикулярным введением вируса болезни Ньюкастла (хлоралозный наркоз; по Feldberg, Luttrell, 1958).

Между *А* и *Б* произведена децеребрация, между *Б* и *В* — перерезка спинного мозга на уровне первого шейного позвонка. Артериальное давление — в мм рт. ст. Отметка времени — 10 сек.

вых желудочков, дает основу для понимания механизма, с помощью которого такие разряды могут быть вызваны многими другими веществами, примененными интравентрикулярно. В связи с тем что вещества могут легко проникать в гиппокамп и миндалевидные ядра из спинномозговой жидкости и тем самым активировать эти структуры, возникает вопрос о том, влияют ли изменения в составе спинномозговой жидкости при эпилепсии на порог разряда этих очень сильно возбудимых структур мозга. Так как эти структуры обильно омываются спинномозговой жидкостью, небольшие, но длительные изменения в ее составе могут хорошо объяснить некоторые периодические изменения частоты припадков у больных эпилепсией, например в течение дня и ночи или в течение менструального цикла.

«Результаты, полученные с помощью тубокурарина и бромофеноловой синьки, когда их рассматривают в связи с другими экспериментальными данными, касающимися судорожных разрядов, возникающих в гиппокампе и миндалевидных ядрах, указы-

вают на возможность того, что активация этих структур является существенным фактором в возникновении судорожной активности при многих формах эпилепсии, хотя первичный фокус раздражения может быть в другом месте» (Feldberg, Fleischhauer, 1962).

Данные Штейнмана и Шмальбаха (Steinmann, Schmalbach, 1961) согласуются с этой точкой зрения. Они исследовали на кошках локализацию первичных преэпилептических изменений в электрической активности мозга после кортикального повреждения височной доли, которое в конечном счете приводит к судорогам. Вопреки их ожиданиям, первые изменения произошли не в области разрушения или около нее, а в ипсилатеральном миндалевидном ядре и гиппокампе той же стороны. Разрушения были проведены по методу Копелова (Kopeloff), т. е. при нанесении алюминиевой пасты на поверхность задней сильвиевой борозды или грушевидной доли. В течение последующих недель, но до того, как развивались явные припадки, появились дизритмия и пики, напоминающие судорожные разряды, но они появлялись только в ипсилатеральном миндалевидном ядре и гиппокампе той же стороны. Для того чтобы объяснить этот эффект, они предположили, что повреждение вызывало повышенную чувствительность в этих структурах. Имеется хорошее доказательство того, что такое повышение чувствительности возможно в структурах, удаленных от места разрушения.

Установление места, где фармакологическое вещество действует при проникновении в мозг, из мозговых желудочков или субарахноидального пространства, является главной задачей, с которой сталкивается каждый, когда вводит вещества с внутренней или внешней поверхности мозга. В настоящей работе была сделана попытка такого анализа, но это только начало. Для каждого вещества и каждого эффекта должно быть определено место действия. Часто для этого требуется много времени, но, найдя правильный ответ, мы сможем заглянуть внутрь физиологических функций и патологических явлений в мозге, чего не смогут дать чисто электрофизиологические данные. В конце концов не надо забывать, что центральный синапс тоже фармакологически чувствительная структура. Пожалуй, такое исследование может также пролить свет на функцию спинномозговой жидкости, которая проходит через столь многие области с высокой фармакологической чувствительностью. В настоящее время мы знаем о ее функции столько, сколько знали о кровообращении во времена открытия Гарвея. Кто из нас представляет, что Гарвей не знал, почему кровь должна проходить через легкие и ткани? Мы в таком же положении в отношении спинномозговой жидкости. Мы знаем каналы ее циркуляции, но не ее функцию. К несчастью, как сказал Артур Римбо: «La science est tròp lente».*

* Наука слишком медлительна (фр.).

ЛИТЕРАТУРА

Adrian E. D., Moruzzi G. 1939. Impulses in the pyramidal tract. J. physiol., **97**, 153—199.

Amin A. N., Crawford T. B., Gaddum J. H. 1954. The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. J. physiol., **126**, 596—618.

Anand B. K., Brobeck J. R. 1951. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J. Biol. Med., **24**, 123—140.

Andy O. J., Akert K. 1955. Seizure patterns induced by electrical stimulation of hippocampal formation in the cat. J. neuropathol. and exptl. neurol., **14**, 198—213.

Bakay K. 1956. The blood-brain barrier. Charles C. Thomas, Springfield, USA.

Barcroft H., Peterson E. W., Schwab R. S. 1952. Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease. Neurology, **2**, 154—160.

Bass A. 1914. Über eine Wirkung des Adrenalins auf das Gehirn. Zbl. ges. Neurol. Psychiat., **26**, 600—601.

Bazett H. C., Penfield W. G. 1922. A study of the Sherrington decerebrate animal in the chronic as well as the acute condition. Brain, **45**, 185—265.

Bedford T. H. B. 1953. Absorption of histamine from the subarachnoid space. J. physiol., **120**, 62 P.

Bein H. J. 1957. Effects of reserpine on the functional strata of the nervous system. Psychotropic Drugs, pp. 325—331, ed. Garattini S., Chetti V. Elsevier Publishing Company, N.Y.

Bhattacharya B. K., Feldberg W. 1958. Perfusion of cerebral ventricles: effects of drugs on outflow from the cisterna and aqueduct. Brit. J. pharmacol. and chemotherapy, **13**, 156—162.

Bhawe W. B. 1958. Experiments on the fate of histamine and acetylcholine after their injection into the cerebral ventricles. J. physiol., **149**, 169—189.

Bhawe W. B., Kekre M. S. 1961. The onset of absorption of histamine injected into the lateral cerebral ventricles of cats. Indian J. physiol. and pharmacol., **5**, 49—55.

Birzis Lucy, Hemingway A. 1957. Shivering as a result of brain stimulation. J. neurophysiol., **20**, 91—99.

Blum B., Liban E. 1960. Experimental basotemporal epilepsy in the cat. Discrete epileptogenic lesions produced in the hyppocampus or amygdaloid by tungstic acid. Neurology, **10**, 546—554.

Blum B., Magnes J., Bental E., Liban E. 1961. Electroencephalographic studies in cats with experimentally produced hippocampal epilepsy. Electroencephalogr. and clin. neurophysiol., **13**, 340—353.

Bonvallet M., Hugelin A., Dell P. 1955. Sensibilité comparée du système réticulé activateur ascendant et du centre respiratoire aux gaz du sang et a l'adrenaline. J. physiol. (Paris), **47**, 651—654.
Borison H. L. 1959. Effect of ablation of medullary emetic chemoreceptor trigger zone on vomiting responses to cerebral intraventricular injection of adrenaline, apomorphine and pilocarpine in the cat. J. physiol., **147**, 172—177.
Borison H. L., Harris T. D., Schmidt A. M. 1956. Central emetic action of pilocarpine in the cat. J. neuropath., **15**, 485—491.
Borison H. L., Rothstein R., Clark W. G. 1960. Emetic effect of intraventricular apomorphine after ultrasonic decerebration in the cat. J. pharmacol. and exptl. therap., **130**, 427—430.
Borison H. L., Wang S. C. 1953. Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol. revs., **5**, 193—230.
Brown G. L., Burns B. D., Feldberg W. 1948. The effect of diisopropylfluorophosphonate on neuromuscular transmission in cats. J. physiol., **107**, 346—354.
Cairnie A. B., Malcolm J. L. 1960. Site of action of d-tubocurarine that enhances evoked cortical potentials. J. physiol., **154**, 38—39 P.
Carmichael E. A., Feldberg W., Fleischhauer K. 1962 a. The site of origin of the tremor produced by tubocurarine acting from the cerebral ventricles. J. physiol., **162**, 539—554.
Carmichael E. A., Feldberg W., Fleischhauer K. 1962b. The relation between seizure discharge and myoclonus during perfusion of the cerebral ventricles with tubocurarine. J. physiol., **164**, 301—317.
Carmichael E. A., Feldberg W., Fleischhauer K. 1963a. Perfusion og cerebral ventricles in the cat. A method for excluding the posterior half of the lateral ventricle. J. physiol., **165**, 53 P—55 P.
Carmichael E. A., Feldberg W., Fleischhauer K. 1963b. Unpublished experiments.
Carmichael E. A., Feldberg W., Fleischhauer K., Joseph A. D. 1963 c. Unpublished experiments.
Cori C. F., Cori G. T., Buchwald K. W. 1930. The mechanism of epinephrine action. VI. Changes in blood sugar, lactic acid, and blood pressure during continuous intravenous injection of epinephrine. Amer. j. physiol., **93**, 273—283.
Creutzfeldt O. 1956. Die Krampfausbreitung in Temporallappen der Katze. Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiatr., **77**, 164—194.
Domer F. R., Feldberg W. 1960 a. Scratching movements and facilitation of the scratch reflex produced by tubocurarine in cats. J. physiol., **153**, 35—51.
Domer F. R., Feldberg W. 1960 b. Tremor in cats: the effect of adminisration of drugs into the cerebral ventricles. Brit. j. pharmacol. and chemotherapy, **15**, 578—587.
Draskoci M., Feldberg W., Fleischhauer K., Haranath P. S. R. K. 1960. Absorption of histamine into the blood stream and its uptake by brain tissue on perfusion of the cerebral ventricles. J. physiol., **150**, 50—66.
Ellis S. 1956. The metabolic effects of epinephrine and related amines. Pharmacol. revs., **8**, 485—562.
Feindel W., Gloor P. 1954. Comparison of electrographic effects of stimulation of the amygdala and brain stem reticular formation in cats. Electroencephalogr. and clin. neurophysiol., **6**, 389—402.
Feldberg W. 1957. The action of drugs injected into the cerebral ventricles. (A contribution to the study of subcortical convulsions and impairment of consciousness.) Psychotropic drugs, ed. Garattini S., Chetti V. Elsevier Publishing Co., London.
Feldberg W. 1959. A physiological approach to the problem of general anaesthesia and loss of consciousness. Brit. med. J., **11**, 771—782.

Feldberg W., Fleischhauer K. 1960 a. Penetration of bromophenol blue from the perfused cerebral ventricles into the brain tissue. J. physiol., 150, 451—462.
Feldberg W., Fleischhauer K. 1960 b. Scratching movements evoked by drugs applied to the upper cervical cord. J. physiol., 151, 502—517.
Feldberg W., Fleischhauer K. 1962. The site of origin of the seizure discharge produced by tubocurarine acting from the cerebral ventricles. J. physiol., 160, 258—283.
Feldberg W., Fleischhauer K. 1963. The hippocampus as the site of origin of the seizure discharge produced by tubocurarine acting from the cerebral ventricles. J. physiol., 168, 435.
Feldberg W., Luttrell C. N. 1958. Observations on myoclonus in cats with Newcastle disease virus. J. physiol., 143, 68—75.
Feldberg W., Malcolm J. L. 1959. Experiments on the site of action of tubocurarine when applied via the cerebral ventricles. J. physiol., 149, 58—77.
Feldberg W., Malcolm J. L., Sherwood S. L. 1956. Some effects of tubocurarine on the electrical activity of the cat's brain. J. physiol., 132, 130—145.
Feldberg W., Malcolm J. L., Smith I. D. 1957. Effect of tubocurarine on the electrical activity of the cat's brain under chloralose. J. physiol., 149, 58—77.
Feldberg W., Sherwood S. L. 1954a. Injections of grugs into the lateral ventricles of the cat. J. physiol., 123, 148—167.
Feldberg W., Sherwood S. L. 1954 b. Behaviour of cats after intraventricular injections of eserine and DFP. J. physiol., 125, 488—500.
Feldberg W., Sherwood S. L. 1955. Injections of bulbocapnine into the cerebral ventricles of cats. Brit. J. pharmacol. and chemotherapy, 10, 371—374.
Feldberg W., Sherwood S. L. 1957. Effects of calcium and potassium injected into the cerebral ventricles of the cat. J. physiol., 139, 408—416.
Feldberg W., Vogt Marthe. 1948. Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. J. physiol., 107, 372—381.
Feldberg W., Waton N. G. 1961. Unpublished experiments.
Fleischhauer K. 1957. Untersuchungen am Ependym des Zwischen- und Mittelhirns der Landschildkroete (Testudo graeca). Z. Zellforsch. und mikroskop. Anat., 46, 729—767.
Fleischhauer K. 1960. Fluorescenzmikroskopische Untersuchungen an der Faserglia. Z. Zellforsch. und mikroskop. Anat., 51, 467—496.
Fleischhauer K. 1961. Regional differences in the structure of the ependyma and subependymal layers of the cerebral ventricles of the cat. «Regional Neurochemistry», (Proc. IV Internat. Symp. Neurochemistry), ed. Kety S., Elkes J., Pergamon Press, London.
Folkerts J. F., Spiegel E. A. 1953. Tremor on stimulation of the mid-brain tegmentum. Confinia neurol., 13, 193—202.
Gastaut H. 1952. Corrélations entre le système nerveux vègétatif et le système de la vie de relation dans le rhinencéphale. J. physiol., Paris, 44, 431—470.
Gerschenfeld H. M., Wald F., Zadunaisky J. A., Robertis E. P. D. de. 1959. Function of astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system. Neurology, 9, 412—425.
Gibbs F. A., Gibbs Erna L. 1936. The convulsion threshold of various parts of the cat's brain. Arch. neurol., 35, 109—116.
Gloor P. 1957. The pattern of condition of amygdaloid seizure discharge. Arch. neurol., 77, 247—258.

Gloor P. 1960. Amygdala. Handbook of physiology. Section I, Vol. II, ed. Field J., Magoun H. W., Hall V. E. Waverley Press, Maryland.
Green J. D. 1960. The hippocampus. Handbook of Physiology. Section I, Vol. II, ed. Field J., Magoun H. W., Hall V. E. Waverley Press, Maryland.
Green J. D., Clemente C. D., Groot J. de. 1957. Rhinencephalic lesions and behaviour in cats. J. compar. neurol., 108, 505—536.
Grob D. 1956. The manifestations and treatment of poisoning due to nerve gas and other organic phosphate anticholinesterase compounds. Arch. internal Med., 98, 221—239.
Grob D., Harvey J. C. 1958. Effects in man of the anticholinesterase sarin (isopropyl methyl phosphonofluoridate). J. clin. investig., 37, 350—368.
Grob D., Lilienthal J. L., Jr., Harvey A. M., Jones B. F. 1947. The administration of diisopropylfluorophosphonate (DFP) to man. I. Effect on cholinesterase and systematic effects. Johns Hopk. Hosp. Bull., 81, 217—244.
Haley T. J., McCormick W. G. 1957. Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. Brit. j. pharmacol. and chemotherapy, 12, 12—15.
Hall V. E., Goldstone P. B. 1940. The influence of epinephrine on shivering and on metabolism in cold. J. pharmacol. and exptl. therap., 68, 247—251.
Hamperl H., Heller H. 1933. Die Ausbreitung intrazisternal injizierter Stoffe im Liquorraum. Arch. exptl. Pathol. und Pharmarkol., 173, 283—290.
Hasselblatt A., Sproull D. H. 1961. Hyperglycaemia induced by drugs. J. physiol., 157, 124—136.
Hatcher R. A., Weiss S. 1923. Studies on vomiting. J. pharmacol., and exptl. therap., 22, 139—193.
Hebb Catherine O., Silver Ann. 1956.Choline acetylase in the central nervous system of man and some other mammals. J. physiol., 134, 718—728.
Hess W. R. 1955. Quoted from Feldberg W., Sherwood S. L. 1955. Brit. j. pharmacol. and chemotherapy, 10, 374.
Holmes J. H., Gaon M. D. 1956. Observations on acute and multiple exposure to anticholinesterase agents. Trans. amer. clin. climat. ass., 68, 86—101.
Ingram W. R., Ranson S. W., Hannett F. I., Zeiss F. R., Terwilliger E. H. 1932. Results of stimulation of the tegmentum with the Horsley-Clarke stereotaxic apparatus. Arch. neurol., 28, 513—541.
Jenkner F. L., Ward A. A., Jr. 1953. Bulbar reticular formation and tremor. Arch. neurol., 70, 489—502.
Jong H. H. de. 1945. Experimental catatonia. Williams and Wilkins Co., Maryland.
Joseph A. D. 1961. Effects of injection of mepesulphate (Treburon) into the cerebral ventricules of cats. Brit. j. pharmacol. and chemotherapy, 17, 533—538.
Jung R. 1950. Über die Beteiligung des Thalamus der Stammganglien und des Ammonshorns am Elektrokrampf. Arch. Psychiatr. und Nervenkrankh., 184, 261—265.
Kaada B. R. 1951. Somatomotor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of «rhinencephalic» and other structures in primates, cat and dog. Acta. physiol. scand., 24, 1—285.
Kaada B. R., Andersen P., Jansen J. 1954. Stimulation of the amygdaloid nuclear complex in unanaesthetized cats. Neurology, 4, 48—64.

Kelen A., McEachern D. 1949. Some effects of diisopropylfluorophosphate (DFP) and fluoracetate on the central nervous system. Canad. j. Res. E., **27**, 146—157.

Kelly A. H., Beaton L. E., Magoun H. W. 1946. A mid-brain mechanism for facio-vocal activity. J. neurophysiol., **9**, 181—189.

Koenigstein H. 1939. Über Localisationsversuche des durch Morphium ausgelösten «Kratzwerkes» im Zentralnervensystem. Arch. internat. pharmacodyn., **62**, 1—13.

Koenigstein H. 1948. Experimental study of itch stimuli in animals. Arch. derm. syph. N. Y., **57**, 1—22.

Koenigstein H. 1951. Shifting of cations in the cerebrospinal fluid as a cause of pruritus. J. investig. dermatol., **17**, 99—122.

Koikegami H., Yoshida K. 1953. Pupillary dilatation induced by stimulation of amygdaloid nuclei. Folia psychiatr. et neurol, japonica, **7**, 109—126.

Le Gros Clark W. 1958. Sensory experience and brain structure. J. ment. sci., **104**, 1—13.

Leimdorfer A. 1950. The action of sympathomimetic amines on the central nervous system and the blood sugar. Mechanism of action. J. pharmacol., **98**, 62—71.

Leimdorfer A., Arana R., Hack M. H. 1947. Hyperglycaemia induced by the action of adrenaline on the central nervous system. Amer. j. physiol., **150**, 588—595.

Leimdorfer A., Metzner W. R. T. 1949. Analgesia and anaesthesia induced by epinephrine. Amer. j. physiol., **157**, 116—121.

Longo V. G., Silvestrini B. 1957. Effects of adrenergic and cholinergic drugs injected by intra-carotid route on electrical activity of brain. Proc. soc. exptl. biol. and med., **95**, 43—47.

Lorente de Nó, R. 1933. Vestibulo-ocular reflex arc. Arch. neurol., **30**, 245—291.

Luse Sarah A. 1959. The fine structure of the morphogenesis of myelin. In: Biology of myelin., ed. Korey S. R. Harper. N. Y., 59—80.

Luse Sarah A., Harris B. 1960. Electron microscopy of the brain in experimental edema. J. neurosurg., **17**, 439—446.

Magnus O., Lammers H. J. 1956. The amygdaloid nuclear komplex. Folia psychiat. neurol. neurochir. neerl., **59**, 555—582.

Magoun H. W., Atlas D., Ingersoll E. H., Ranson S. W. 1936, 1937. Associated facial, vocal and respiratory components of emotional expression: an experimental study. J. neurol. psychopath., **17**, 241—255.

Malcolm J. L. 1958. In Ciba foundation symposium on the neurological basis of behaviour. Churchill, London, p. 295.

Mantegazzini P., Poeck K., Santibanez G. 1959. Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die corticale elektrische Aktivität der «Encéphale isolè» — Katze. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **270**, 14—15.

Marinesco G., Sager O., Kreindler A. 1929. Experimentelle Untersuchungen zum Problem des Schlafmechanismus. Zbl. ges. Neurol. und Psychiatr., **119**, 277—306.

McIntosh F. C. 1941. The distribution of acetylcholine in the peripheral and the central nervous system. J. physiol., **99**, 436—442.

McLean P. D. 1957. Chemical and electrical stimulation of hippocampus in unrestrained animals. Arch. neurol., **78**, 113—127.

McLean P. D., Delgado J. M. R. 1953. Electrical and chemical stimulation of fronto-temporal portion of limbic system in the waking animal. Electroencephalogr. and clin. neurophysiol., **5**, 91—100.

Mehes J. 1938. Experimentelle Untersuchungen über den Juckreflex am Tier. 2te Mitteilung. Auslösen heftiger Juckjanfälle bei der Katze

durch intracisternale Injektionen von Morphium und einige seiner Derivate. Arch. exptl. Pathol. und Pharmakol., 188, 600—606.

Millen J. W., Hess A. 1958. The blood-brain barrier: an experimental study with vital dyes. Brain, **81**, 248—257.

Molina A. F., de, Hunsperger R. W. 1959. Central representation of effective reactions in forebrain and brain stem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis and adjacent structures. J. physiol., **145**, 251—265.

Monakow C. von. 1921. Der Kreislauf des Liquor cerebrospinalis. Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiatr., 8, 233—234.

Ostfeld A. M., Machne Xenia, Unna K. R. 1960. The effects of atropine on the electroencephalogram and behaviour in man. J. pharmacol. and exptl. therap., **128**, 265—272.

Pampiglione G., Falconer M. A. 1960. Electrical stimulation of the hippocampus in man. Handbook of physiology, Section I. Neurophysiology, Vol. II. ed. Field J., Magoun H. W., Hall V. E. American Physiological Society, Washington: Waverley Press, Maryland, pp. 1391—1394.

Petsche H., Monnier M. 1954. Die elektrische Aktivität der Hirnrunde und des Zwischenhirns bei Reizung von Cortex, Rhinencephalon and Diencephalon. Helv. physiol. et pharmacol. acta, **12**, 123—136.

Peterson E. W., Magoun H. W., McCulloch W. S., Lindsley D. B. 1949. Production of postural tremor. J. neurophysiol., **12**, 371—384.

Reitter H. 1957. Narkoseeffekt durch intrazisternale Adrenalin Injektion. Der Anaesthesist, **6**, 131—135.

Retzius G. 1900. Die Gestalt der Hirnventrikel des Menschen nach Metallausgüssen dargestellt. Biol. Unters., N. F., **9**.

Roth L. J., Schoolar J. C., Barlow C. F. 1959. Sulphur-35 labelled acetazolamide in cat brain. J. pharmacol. and exptl. therap., 125, 128—136.

Rowntree D. W., Nevin S., Wilson A. 1950. The effects of diisopropylfluorophosphonate in schizophrenia and manic depressive psychosis. J. neurol. and psychiatr., **13**, 47—62.

Sawyer C. H., Gernandt B. E. 1956. Effects of intracarotid and intraventricular injections of hypertonic solutions on electrical activity of the rabbit brain. Amer. j. physiol., **185**, 209—216.

Sherrington C. S. 1906. The integrative action of the nervous system. Charles Scribner's Sons, N. Y.

Sherrington C. S. 1908, 1909. A mammalian spinal preparation. J. physiol., **38**, 375—383.

Sherrington C. S., Laslett E. E. 1903. Observations on some spinal reflexes and the interconnection of spinal segments. J. physiol., **29**, 58—96.

Spatz H. 1933. Die Bedeutung der vitalen Faerbung fuer die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem uebrigen Koerper. Arch. Psychiatr. and Nervenkrankh., **101**, 267—358.

Steinmann H. W., Schmalbach K. 1961. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Anfallsentwicklung. Dtsch. Z. Nervenheilk., **183**, 187—193.

Szentagothai J. 1950. The elementary vestibulo-ocular reflex arc. J. neurophysiol., **13**, 395—407.

Tokizane T., Sawyer C. H. 1957. Site of origin of hypoglycaemic seizures in the rabbit. Arch. Neurol., **77**, 259—266.

Ursin H., Kaada B. R. 1960. Functional localization within the amygdaloid complex in the cat. Electroencephalogr. and clin. neurophysiol., **12**, 1—20.

Vogt Marthe. 1954. the concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. J. physiol., **123**, 451—481.

Ward A. A., Jr. 1957. Efferent functions of the reticular formation. Symposium on reticular formation of the Brain, Churchill, London.

Ward A. A., Jr., McCulloch W. S., Magoun H. W. 1948. Production of an alternating tremor at rest in monkeys. J. neurophysiol., II, 317—330.

Winkler D., Potter A. 1914. An anatomical guide to experimental researches on the cat's brain. W. Versluys, Amsterdam.

Winiwarter F. 1939. Über die pharmakologische Analyse des Ohrkratzreflexes. Arch. internat. pharmacodyn., **62**, 42—46.

Wright S. 1955. Electroencephalographic patterns following intraventricular injection of tubocurarine in the cat. J. physiol., **130**, 35—36 P.

Wycis H. T., Szeleky E. G., Spiegel E. A. 1957. Tremor on stimulation of the mid-brain tegmentum after degeneration of the brachium conjunctivum. J. Neuropathol. and exptl. neurol., **16**, 79—84.

Zaimis Eleanor. 1960. Adrenergic mechanisms. Ciba foundation symposium. Churchill, London, 562.

УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

ОГЛАВЛЕНИЕ

В. Фельдберг (W. Feldberg)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД
К ИЗУЧЕНИЮ МОЗГА
С ЕГО ВНУТРЕННЕЙ И ВНЕШНЕЙ ПОВЕРХНОСТИ

Утверждено к печати
Объединенным научным советом
«Физиология человека и животных»
Академии наук СССР

Редактор издательства В. П. Лебедев
Технический редактор Л. М. Семенова
Корректор Ш. А. Иванова

Сдано в набор 21/III 1970 г. Подписано к печати 27/I 1971 г. Формат бумаги $60 \times 90^1/_{16}$. Бум. л. $3^1/_4$. Печ. л. $6^1/_2$= =6.50 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 6.74. Изд. № 3660. Тип. зак. № 853. М-27028. Тираж 3700. Бумага № 2.
Цена 45 коп.

Ленинградское отделение издательства «Наука»
Ленинград, В-164, Менделеевская лин., д. 1

1-я тип. издательства «Наука».
Ленинград, В-34, 9 линия, д. 12

45 коп.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ